

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

N°

THÈSE

632

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

GUÉRET ANDRÉ-MARIE-JOSEPH

né le 7 Août 1910

à PORDIC (Côtes-du-Nord)

*Ancien Interne Pr. des Hôpitaux de Paris,
Ancien Interne de l'Hôpital Saint-Joseph.*

LE TRAITEMENT DES PNEUMOCOCCIES

par

LE α (p. AMINO BENZÈNE SULFAMIDO) PYRIDINE

Président : M. FIESSINGER, Professeur

P A R I S

IMPRIMERIE J. GUYOT ET C^{ie}
20, rue Gerbert, XV^e

1939

LE TRAITEMENT DES PNEUMOCOCCIES

par

LE α (p. AMINO BENZÈNE SULFAMIDO) PYRIDINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PAR

GUÉRET ANDRÉ-MARIE-JOSEPH

né le 7 Août 1910

à PORDIC (Côtes-du-Nord)

*Ancien Interne Pr. des Hôpitaux de Paris,
Ancien Interne de l'Hôpital Saint-Joseph.*

LE TRAITEMENT DES PNEUMOCOCCIES

par

LE α (p. AMINO BENZÈNE SULFAMIDO) PYRIDINE

Président : M. FIESSINGER, Professeur

P A R I S

IMPRIMERIE J. GUYOT ET C^{ie}
20, rue Gerbert, XV^e

1939



I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIÈRE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRÉ.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	MONDOR.
Histologie	LEROUX.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	LAIGNEL-LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER.
	CHIRAY.
	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
Clinique médicale	Marcel LABBÉ.
	LEREBoullet.
	NOBÉCOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNÉO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique chirurgicale	LENORMANT.
	TERRIEN.
Clinique ophtalmologique	CHEVASSU.
Clinique urologique	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique d'accouchements	LÉVY-SOLAL.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique	OMBRÉDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	RATHERY.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	Pierre DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale	M. VILLARET.
Clinique propédeutique	TROISIER.
Clinique de la Tuberculose	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	LAUBRY.
Clinique de cardiologie	Clovis VINCENT.
Clinique de neuro-chirurgie	N...
Assistance Médico-sociale	HAZARD.
	HOVELACUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.
Professeurs sans chaire	

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY Pathologie médicale.
 BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.
 BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin) Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENES Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-Rhino-laryngologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI .. Neurologie
 et Psychiâtrie.
 MÉNÉGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHT Physiologie.
 SÉNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT . Physiologie.
 QUÉNIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE . Parasitologie.
 SCHWARTZ ... Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULÉ		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VALLERY- RADOT			
SÉZARY			
MM.	} Clinique obstétricale.		
ECALLE			
METZEGER			

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NOEL FIESSINGER,

*Qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
Thèse.*

*En hommage de profonde admira-
tion et de vive gratitude.*

AU DOCTEUR DEGLOS,

Médecin de l'Hôpital Saint-Joseph.

*A qui je suis redevable à plus d'un
titre de ma reconnaissance.*

AU DOCTEUR RENDU,

Médecin de l'Hôpital Saint-Joseph.

Que je m'efforcerai d'imiter.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

STAGE

Monsieur le Professeur ACHARD.

Monsieur le Professeur Pierre DUVAL.

EXTERNAT

Monsieur le Docteur A. SCHWARTZ.

Monsieur le Professeur RICHET.

Monsieur le Docteur LABEY.

Monsieur le Docteur A. MOULONGUET.

Monsieur le Docteur RIST.

Monsieur le Professeur MARION.

EXTERNAT EN PREMIER

Monsieur le Docteur BASSET.

Monsieur le Docteur Armand DELILLE.

HÔPITAL SAINT-JOSEPH

Monsieur le Docteur LE SOURD.

Monsieur le Docteur RENDU.

Monsieur le Docteur DEGLOS.

Monsieur le Docteur LEFEVRE.

Monsieur le Docteur HUC.

Monsieur le Docteur MERIGOT DE TREIGNY.

A MON PERE, A MA MERE.

A MA FEMME.

A MA TANTE.

A MES FRERES ET SŒURS.

A TOUS LES MIENS ET A MES AMIS.

INTRODUCTION.

La chimiothérapie constitue, en raison de la carence actuelle des méthodes biologiques toute la médication spécifique des pneumococcies. Elle est représentée par les dérivés organiques du soufre essentiellement : ces corps permettent d'améliorer de façon très sensible le pronostic des pneumococcies graves : septicémies, localisations pulmonaires, méningées ou péritonéales.

Les méthodes biologiques ont été utilisées les premières. En 1892, KLEMPERER et ELSER obtinrent les premiers succès thérapeutiques. Depuis lors la sérothérapie fut employée sur une grande échelle, à l'étranger au moyen de sérums spécifiques contre les types I, II et III qui étaient alors les seuls identifiés, en France, au moyen du sérum polyvalent de l'Institut Pasteur; des résultats favorables furent obtenus et pendant plusieurs années on fit un emploi courant de la sérothérapie. Mais on ne tarda pas à souligner les inconvénients de la méthode, inconvénients inhérents à l'emploi de toute sérothérapie et dont le risque ne méritait pas d'être couru en présence des manifestations habituelles de l'infection pneumococcique. D'autre part les échecs furent nombreux : Le Professeur LEMIERRE put affirmer dans ses leçons cliniques écoutées à Claude-Bernard que la guérison des méningites à pneumocoques était une éventualité exceptionnelle. La péritonite soumise au seul traitement médical comprenant la sérothérapie, resta grevée d'une mortalité élevée, on vit en particulier qu'il y avait une véritable période critique de la maladie s'étendant du 10^e au 15^e jour. BRÉCHOT et NOVÉ-JOSSERAND parlèrent de la sérothérapie « riche d'espoirs et pauvre de succès ». On eut recours au traitement chirurgical. L'apparition d'une collection sus-pubienne vers la 3^e semaine de la péritonite constitua l'indication absolue de l'intervention. Le Professeur MONDOR, se fondant sur l'hypothèse que la péritonite à pneumocoques n'est peut-être qu'une pelvi-péritonite suppurée, proposa comme

ligne de conduite l'intervention précoce « par incision déclive vaginale ou rectale » au lieu de « l'attente de la collection sus-pubienne lente à mûrir et à s'offrir ». Non seulement les méningites et les péritonites, mais aussi les pneumopathies résistèrent à la thérapeutique.

Ces divers échecs de la sérothérapie furent la cause du discrédit dans lequel elle tomba en France, où elle fut progressivement délaissée. Il en fut de même de la vaccinothérapie sous la forme de vaccins mixtes, et l'on admit que le pneumocoque ne conférant pas d'immunité après une première atteinte on ne pouvait fonder aucun espoir sur les sérums, ni sur les vaccins anti-pneumococciques. A l'étranger la sérothérapie continua à jouir d'une certaine faveur. L'identification par M. G. COOPER, en 1932, de 32 types de pneumocoques permit d'obtenir une sérothérapie anti-pneumococcique monovalente et rigoureusement spécifique. Les résultats obtenus seraient très encourageants. Il semble que la méthode doive rencontrer quelques obstacles dans son application pratique; la condition du succès étant la précocité du traitement, il faut d'abord identifier rapidement le type du microbe par le gonflement des capsules et l'inoculation péritonéale à la souris; d'autre part les injections se faisant par voie intra-veineuse, il faut préalablement étudier de façon systématique la sensibilité du malade au moyen de 2 tests, l'ophtalmo-réaction et l'intradermo-réaction.

La chimiothérapie anti-pneumococcique a été l'une des premières chimiothérapies anti-infectieuses étudiées.

La méthode n'a donné que des résultats décevants lorsque furent prescrits les sels d'argent, les drogues de la série des matières colorantes, les colorants acridiniques, l'urotropine, le salicylate de soude, seul ou associé au salicylate de lithine, l'oléate de soude associé à un immunsérum, l'optoquine, etc... et les divers antiseptiques des voies respiratoires. Et pourtant le pneumocoque offre peu de résistance aux antiseptiques « in vitro » et a une faible virulence en dehors de l'organisme. Il faut voir la cause de ces échecs dans le fait que la virulence du pneumocoque s'accroît considérablement dans l'organisme, surtout par passages successifs sur

divers individus, et dans ces autres faits d'un ordre plus général concernant le rôle des tissus dans la chimiothérapie : les tissus sont susceptibles de modifier considérablement l'action anti-bactérienne d'une substance; certaines substances sont bactéricides « in vitro », mais se révèlent absolument inefficaces « in vivo » et inversement; d'autre part, les tissus ne tolèrent les substances chimiques qu'au-dessous de certaines doses; or, pour qu'une médication soit utilisable, il faut que la dose maxima tolérée soit plus élevée que la dose curative effective. L'histoire de l'optoquine illustre les difficultés que rencontrent l'expérimentateur et le clinicien dans le traitement des pneumococcies. Nous la rappellerons brièvement.

L'introduction dans la thérapeutique des dérivés organiques du soufre a permis à la chimiothérapie d'obtenir des succès remarquables dans les pneumococcies. La série des sulfamides est la plus utilisée. Le p (amino phényl) sulfamide ou 1162 F s'est montré efficace à la fois au laboratoire et en thérapeutique humaine.

Le α (p. aminobenzène sulfamide) pyridine s'est montré à dose égale dans les infections expérimentales supérieur aux précédents. Il détermine en clinique, dans nombre de cas, une chute thermique rapide ou une amélioration évidente. Il agit à faible dose et sa toxicité est faible.

Les corps de la série des sulfones ont également des propriétés anti-pneumococciques remarquables. Le chef de file, le di (p. amino phényl) sulfone ou 1358 F a une efficacité bien supérieure à celle du 1162 F. Mais il est très toxique et ne peut être utilisé en thérapeutique. Certains de ses dérivés le sont moins, ainsi le dérivé acétylé ou 1399 F. S'ils sont plus actifs que le 1162 F lui-même, ils le sont moins que la sulfamido-pyridine.

L'OPTOQUINE

L'Optoquine est un dérivé de la quinine. C'est l'éthylhydrocupréine, classée dans la série quinoléique des médications anti-infectieuses.

MORGENROTH, en 1912, a montré qu'« in vitro » il possède une action bactéricide indiscutable contre le pneumocoque, s'exerçant à des concentrations différentes selon le type observé. Il est absolument sans effet contre tous germes autres que le pneumocoque.

Cette médication fut d'abord utilisée pour des traitements locaux, notamment en oculistique, pour le traitement de l'ulcère serpigneux. Pendant la guerre son emploi fut étendu au traitement des affections pulmonaires, surtout en Allemagne et au Canada. Les résultats déçurent les espérances que l'on avait mises dans ce nouveau traitement. La médication pourtant bactéricide contre le pneumocoque se révéla impuissante contre les affections qu'il détermine chez l'homme. Dans le Traitement des péritonites à pneumocoques les injections intrapéritonéales apparurent inefficaces à NOVÉ-JOSSE-BAND et BRÉCHOT.

L'optoquine se montra en outre capable de déterminer des troubles d'intoxication grave. Après des bourdonnements d'oreille, une surdité passagère, apparaissaient des troubles visuels : perte subite de la vision, rétrécissement concentrique du champ visuel, troubles du sens chromatique. Ces troubles s'expliquaient par l'atteinte des vaisseaux de la rétine, en particulier des artères, et aussi par une action directe sur le nerf optique et la rétine. On n'observait jamais de cécité persistante, mais les signes d'intoxication pouvaient persister des années.

L'échec de la médication dans le traitement des affections pulmonaires et plus encore les troubles visuels déterminés par son emploi justifiaient son abandon pour usage interne. L'optoquine fut même interdit dans l'armée allemande.

Les signes d'intoxication n'avaient pas été observés en oculistique. Si l'emploi du médicament parut formellement contre-indiquée en médecine interne proprement dite, on pensa que du moins il pouvait être recommandé pour le traitement local de certaines affections pneumococciques.

En 1922, GRALKA s'en servit pour la première fois en injections intra-pleurales. En 1924, ROHMER et WORINGER en précisèrent les indications dans le traitement des pleurésies purulentes de l'enfance, en rapportant leurs observations au congrès de pédiatrie de Strasbourg. Chez le jeune enfant et le nourrisson l'intervention chirurgicale pratiquée pour pleurésie purulente présente de sérieux aléas. En faisant suivre les ponctions évacuatrices de plèvres, pratiquées pendant tout le temps de l'évolution de la pneumopathie sous-jacente, d'injections intra-pleurales d'optoquine, les auteurs se proposèrent de diminuer le nombre des indications opératoires et si l'intervention restait nécessaire de la pratiquer dans de meilleures conditions. Ils se servirent d'une solution d'optoquine à 5 0/0 dont ils injectèrent chaque fois un $1/2$ cm³ par kg de poids, sans toutefois dépasser 10 cm³. L'injection pratiquée, après évacuation de la plus grande quantité possible de pus était répétée 3 ou 4 fois de suite à 1 au 2 jours d'intervalle. On pouvait être amené à pratiquer plusieurs séries de ponctions. Dans les cas favorables il se produisait une chute rapide de température, le pus devenait plus épais, les pneumocoques moins nombreux prenaient un aspect lysé dès la 2^e ponction. Les rechutes de l'infection pleurale commandaient d'entreprendre une nouvelle série de ponctions suivies d'injections. Dans une statistique publiée en 1929, WORINGER rapporta que la méthode lui avait permis d'abaisser d'un tiers la mortalité dans les pleurésies purulentes du premier âge. Elle lui paraissait être la méthode de choix dans le traitement de ces suppurations. Divers auteurs français et étrangers l'ont employée à la suite de WORINGER et ont obtenu plusieurs cas de guérison.

En résumé, l'optoquine douée « in vitro » d'une action bactéricide certaine contre le pneumocoque s'est

pourtant révélé dans le traitement des pneumopathies d'une inefficacité presque absolue. En outre son emploi a déterminé des accidents oculaires graves par intoxication. Son usage n'est plus recommandé que dans le traitement des pleurésies purulentes de la première enfance, en injections intra-pleurales, en oculistique, en rhinologie où l'optoquine entre dans la composition de produits spécialisés.

ACTION DES COMPOSÉS ORGANIQUES DU SOUFRE CONTRE L'INFECTION PNEUMOCOCCIQUE

Le p. amino-phényl-sulfamide ou 1162 F

Les premières conclusions de l'étude expérimentale de l'action des dérivés sulfamidés contre le pneumocoque ont été publiées par ROSENTHAL (*Public Health Reports* — Janvier, Février 1937). L'auteur montra qu'« in vitro » le paramino-phényl sulfamide possède une action anti-pneumococcique. Cette action se manifeste contre toutes les souches pour des dilutions allant du 1.000^e au 10.000^e. Pour des dilutions supérieures -- 100.000^e à 1.000.000^e — les résultats sont variables selon les souches observées. Il constata en outre que cette action n'est pas retrouvée contre d'autres microbes, en particulier contre 1 souches de streptocoques hémolytiques virulents, pour une dilution au 1.000^e.

Ultérieurement il fut prouvé que l'administration du phényl sulfamide chez la souris permettait de la protéger contre une infection pneumococcique qui se montrait rapidement mortelle chez les témoins. La posologie plus ou moins élevée, la précocité plus ou moins grande du traitement conféraient à l'animal une protection d'une efficacité plus ou moins importante. Récemment COOPER, LEWIS et GROSS, confirmèrent ces faits et constatèrent que la protection était presque entière contre une infection se faisant par voie intratrachéale, quelle était moindre après inoculation par

voie sous-cutanée, et plus faible encore après inoculation intra-péritonéale. D'autre part ils déterminèrent chez le rat des méningites pneumococciques et assurèrent la guérison au moyen du 1162 F.

La destinée du médicament dans l'organisme, son mode d'élimination ont été étudiés notamment par MARSHALL. Administré par voie bucale il diffuse rapidement dans l'organisme en entier, les milieux humoraux, sang et liquide céphalo-rachidien et la plupart des organes. Il est presque totalement éliminé par le rein.

Se fondant sur ces faits, divers auteurs ont fait usage de cette chimiothérapie dans les pneumonies.

A l'étranger, HEINTZELMANN, HADLEY et MELLAN ont obtenu de très bons résultats dans le traitement des pneumonies. Pour SÉVERIN, les résultats sont encourageants, et cela d'autant plus que le processus est aigu; la fièvre est tombée rapidement après 3 ou 4 jours dans 85 0/0 des cas — (WIEN, Méd. Woch 9438).

En France, MM. André CAIN, Roger CATTAN et Henri SIKORAV publièrent 4 cas de guérison de pneumonies graves (*La Presse Médicale*, 1938, 19 Novembre). L'un concernait une femme de 77 ans chez qui la récurrence se termina par la guérison; les trois autres, des malades à l'état général si grave que la mort paraissait imminente. Cependant la guérison survint dès le lendemain ou même le soir du jour où le traitement avait été institué. L'état désespéré de ces malades, la rapidité d'amendement des signes après le début du traitement, la constatation à l'examen radiologique, plusieurs jours après la défervescence, d'une opacité étendue et dense sont les faits qui tendaient à prouver qu'il n'y avait pas eu simple coïncidence entre l'emploi de la médication et la résolution spontanée des foyers pneumoniques, et qu'il ne s'agissait pas de pneumonies abortives ou écourtées.

La même médication a été employée dans le traitement des méningites à pneumocoques. MM. Léon TIXIER, ECK, GROSSIORD ont ainsi entrepris de traiter une méningite évoluant chez un enfant de dix ans. L'affection était au 3^e jour de son évolution. On administra 3 gr. de médi-

cament par jour, puis 4 gr. En 48 heures, le liquide céphalo-rachidien fut stérilisé, la température tomba à 37°5. René MARTIN cite un cas de méningite à pneumocoques qui n'a guéri qu'à la suite d'injections intra-rachidiennes de sulfamide. Ces derniers succès, obtenus dans une affection où la mortalité est de 100 0/0, ou presque, tendaient bien à démontrer que les pneumococcies devaient retirer grand bénéfice de l'introduction dans la thérapeutique des dérivés sulfamidés.

La toxicité du médicament s'était manifestée dans le traitement des affections dues à d'autres germes, le gonocoque, le streptocoque. Elle se manifesta à nouveau dans le traitement des pneumococcies. Pour des doses de 3 gr. par jour et même moins (1 gr. 50 pendant 3 jours) on observa selon les cas des céphalées intenses, des vertiges, un état nauséux, des altérations sanguines : cyanose par sulphémoglobinémie habituellement passagère, mais aussi des anémies, voire des agranulocytoses. L'ictère, l'albuminurie ont été signalés. On pensa obvier à ces accidents en évitant de donner des sulfates, des laxatifs ou aliments contenant du soufre. Il n'en restait pas moins que sa toxicité constituait une entrave sérieuse à l'usage courant de cette médication. L'éventualité des altérations de l'hémoglobine incitait à la plus grande prudence et tendait à en limiter l'emploi. C'est alors qu'un nouveau composé sulfamidé retint l'attention, en raison de son efficacité plus grande démontrée expérimentalement et en raison de sa moindre toxicité.

Le α (P. AMINO BENZENE-SULFAMIDO) PYRIDINE

Les travaux concernant ce dérivé organique du soufre sont récents. L'exposé de WHITBY qui semble le premier en date a paru le 28 Mai 1938. Mais déjà les résultats obtenus permettent de dire qu'un progrès a été accompli dans la chimiothérapie et son application aux affections dues au pneumocoque.

L'étude expérimentale du nouveau composé a été faite par WHITBY qui a publié ses résultats dans : « The

Lancet », 28 Mai 1938. Ses travaux ont été complétés par ceux de FLEMING : « The Lancet », 9 Juillet 1938, et confirmés par ceux de R. WIEN, exposés dans « Quarterly Journal of Pharmacy and Pharmacology », 1938.

Le premier résultat thérapeutique a été publié par TELLING et OLIVIER : « The Lancet », 18 Juin 1938. Mais c'est la statistique publiée par G. EVANS et GAISFORD : « The Lancet », 2 Juillet 1938, qui a été le premier témoignage vraiment probant de l'efficacité de la nouvelle médication dans les pneumopathies. Depuis lors, tant en France qu'en Angleterre, de nombreux succès sont venus confirmer les premiers résultats.

La toxicité a fait l'objet de nombreuses publications :

— En Angleterre de la part de LOYD, ERSKING et JOHNSON : « The British Medical », Jl. 6 Août 1938.

— En France de la part de VERNES, PALAZZOLI, BENDA, DUREL.

ETUDE EXPÉRIMENTALE

Les expériences de WHITBY ont été faites sur plusieurs groupes de souris. Les souris ont été inoculées par voie intra-péritonéale, à 6 reprises, avec des cultures de 6 heures de différents types de pneumocoques, dans un bouillon de O'MEARA dilué dans un bouillon ordinaire. Chaque souris a reçu 10.000 fois la dose léthale de pneumocoques. A chaque animal on a administré 6 doses successives du composé sulfamidé. L'observation a été poursuivie pendant une semaine au moins. Les 42 souris qui avaient été inoculées avec le pneumocoque type I ont été observées pendant 14 jours après le traitement.

Les doses de 30, 40 mmgr. protégèrent complètement les souris inoculées avec le pneumocoque type I. Trente souris reçurent au bout d'une semaine une nouvelle dose de pneumocoques égale à 10.000 fois la dose mortelle, sans que le traitement fut à nouveau institué.

Les animaux se montrèrent insensibles à cette 2^e inoculation, quelques-uns même résistèrent à 1.000.000 de fois la dose mortelle.

Les doses de 20, 40 mg. donnèrent la protection complète contre les types VII et VIII.

La protection contre les types II, III et V ne fut pas complète, mais considérable.

L'examen du liquide péritonéal a montré que les pneumocoques se multipliaient dans la cavité pendant au moins 4 heures. Peu après, les micro-organismes présentaient des modifications des capsules. Elles enflaient et devenaient crénelées, parfois disparaissaient. Le sang contenait un grand nombre de microbes pendant des périodes allant jusqu'à 7 heures après le traitement. Au bout de 24 heures on n'en trouvait presque plus chez les souris qui guérissaient.

FLEMING étudia les conditions nécessaires à l'action du produit chimique et son mode d'action sur le microbe. Il avait montré en 1926 que le pouvoir bactéricide du sang disparaissait lorsqu'on le privait de ses leucocytes. Il constata, tout d'abord que la médication n'avait pas d'action nocive sur les leucocytes du sang humain aux concentrations de 1 pour 30.000 ou de 1 pour 40.000, qu'il suppose, d'après les travaux de WHITBY, être les concentrations de la substance dans le sang des animaux traités. Puis il étudia l'action du médicament sur des cultures de pneumocoques dans le sang humain, à la fois dans le sang privé des leucocytes, et dans le sang défibriné contenant des leucocytes. Il constata :

1^o Que l'action antibactérienne était plus marquée lorsque le sérum n'était pas privé des leucocytes, d'où cette conséquence qu'en cas d'infection par le pneumocoque le produit ne serait actif qu'autant que les défenses naturelles de l'organisme seraient conservées.

2^o Que cette action antibactérienne n'était pas une action bactéricide, mais uniquement bactériostatique; la capsule paraissait se comporter de la même façon que celle des pneumocoques développés dans des conditions normales. D'où cette hypothèse que l'action du produit

s'exerce simplement sur la possibilité de développement du germe, et sans doute sur la production de toxines, la capsule n'étant altérée que lorsque la vitalité du microbe est diminuée.

Dans le *Bulletin de l'Académie de Médecine* du 24 Mai 1938, LEVADITI, WAISMANN et KRASSNOFF avaient exposé les résultats de leurs expériences sur l'infection pneumococcique expérimentale. Ils montraient que la chimiothérapie agissait avant tout en empêchant les diplocoques de s'encapsuler et en arrêtant leur pullulation. « En l'absence de capsules, et par suite d'un arrêt de la segmentation typique du pneumocoque celui-ci devient la proie des phagocytes. A la condition expresse que le potentiel phagocytaire de l'organisme soumis à l'épreuve soit suffisamment élevé l'épilogue du drame sera favorable. »

Expérimentalement, la toxicité s'est révélée faible. La dose léthale moyenne, ou dose massive entraînant rapidement la mort des animaux fut évaluée à 16 mg. 6 par gramme, la dose curative efficace variait entre 0 mg. 25 et 2 mg. par gramme. Elle était donc de 8 à 66 fois moindre que la dose léthale moyenne. Le médicament ne parut pas avoir d'effets nocifs sur le sang, l'urine, ou l'état général. R. WIEN, expérimentant sur le lapin et le chien la dose effective pendant deux semaines, n'observa pas d'effet sur la leucopoièse, pas de granulocytopenie.

L'étude comparative de l'action du p. amino-phénylsulfamide et de la sulfamido-pyridine montra que chez les souris l'action protectrice contre les différents types de pneumocoques était bien plus importante avec la sulfamido-pyridine; que « in vitro » les colonies de pneumocoques ne se développaient plus dans le tube où se trouvait la sulfamido-pyridine, alors qu'elles proliféraient dans le tube contenant la phényl-sulfamide à concentration égale; que la dose léthale de phényl-sulfamide était plus faible (1 mg. par gramme) et que les troubles d'intoxication apparaissaient plus vite après l'administration de ce médicament : 1 heure, au lieu de 12 heures.

En résumé, expérimentalement, la sulfamido-pyridine s'est montrée capable de protéger la souris contre les effets de l'injection intra-péritonéale d'un nombre considérable de doses léthales de pneumocoques. Cette action s'explique par une propriété bactéricide et elle demande pour se produire le concours des moyens de défense dont dispose l'organisme.

ACTION DU

α (P. AMINO-BENZENE-SULFAMIDO)

PYRIDINE DANS LES PNEUMOCOCCIES

Action dans les pneumopathies

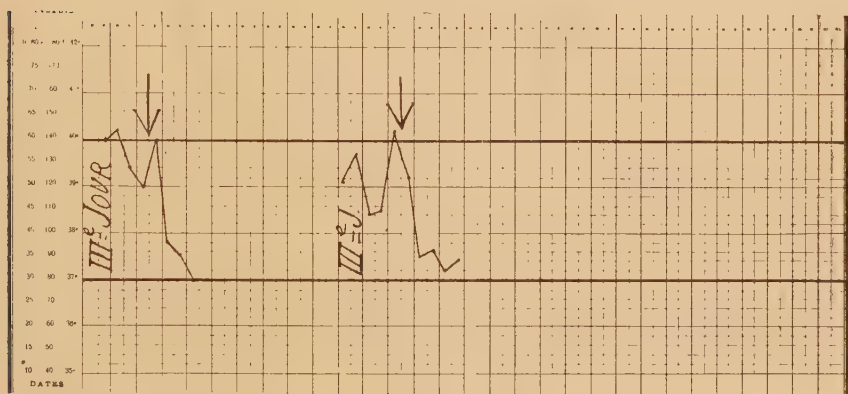
Un exposé de l'ensemble des résultats obtenus dans le traitement des affections pulmonaires aiguës a été fait par EVANS et GAISFORD. Leur étude portait sur plus de 200 cas d'affections pulmonaires aiguës, dont un grand nombre de pneumonies, traitées à Birmingham, au Dudley Road Hospital. Dans cet hôpital le pourcentage de mortalité au cours d'affections pulmonaires oscille entre 25,6 et 27,8. Les statistiques les plus favorables sont celles de JAULES, donnant en 1937 une mortalité de 20,8 0/0, celles de DAVIES, WHITBY, GRAHAM, HODGSON, donnant en 1935 une mortalité de 19 0/0. L'âge des malades traités par EVANS et GAISFORD allait de 8 à 68 ans. Le pneumocoque type I fut le plus souvent observé, puis le type II. Ces malades furent traités, la moitié par la sulfamido-pyridine, l'autre moitié par les médications classiques. Dans cette dernière la mortalité fut de 27 0/0, dans la première, elle ne fut que de 8 0/0, et la défervescence fut beaucoup plus précoce. Par exemple, au 3^e jour de l'évolution des pneumopathies, on observait 11 défervescences, contre 2 seulement chez les témoins; au 4^e jour 18 défervescences contre 6. La sulfamido-pyridine fut aussi utilisée dans les services des maladies infantiles. Sur 40 cas de broncho-pneumonies, il n'y eut que 2 cas mortels.

Quelques remarques s'imposent sans doute après la lecture de la statistique d'EVANS et GAISFORD :

C'est tout d'abord, que chez les malades témoins on observait des défervescences très précoces et que ces cas étaient néanmoins étiquetés « pneumonies lobaires franches aiguës ». C'est aussi que dans de nombreux cas l'expectoration ne permit pas l'identification du microbe en cause. Mais même avec ces réserves la statistique constituait un sérieux encouragement pour les médecins à poursuivre l'étude de son action dans les pneumococcies. La publication de cette statistique eut de fait un grand retentissement. C'est d'elle et aussi des travaux expérimentaux que se sont recommandés les auteurs pour poser l'indication d'un traitement par la sulfamido-pyridine.

Action dans les congestions pulmonaires

M. BENDA a rapporté 5 cas de pneumopathies purement pneumococciques dont l'évolution fut immédiatement jugulée par la sulfamido-pyridine. Deux sont des

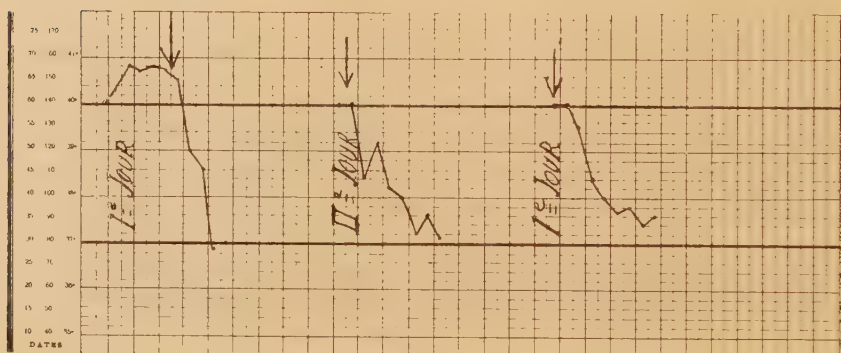


congestions pulmonaires aiguës grippales. L'auteur cite un cas particulièrement intéressant de congestion pulmonaire traînante : La phényl-sulfamide administrée tout d'abord n'apporta pas de modification à l'évolution, et une cyanose intense fit cesser cette thérapeutique. La cyanose ayant disparu au bout de 2 jours, la sulfamido-pyridine fut prescrite en ingestion. Rapidement la tem-

pérature revint à la normale, puis les signes pulmonaires s'effacèrent. On ne vit pas de cyanose bien que le traitement fut prolongé pendant plusieurs jours aux mêmes doses que la phényl-sulfamide.

Les résultats que nous avons obtenus concordent en tous points avec les précédents, que le traitement ait été appliqué aux congestions pulmonaires aiguës à forme pneumonique, encore appelées maladies de WOILLET, ou aux congestions trainantes et prolongées.

Les cas de congestions pulmonaires aiguës traitées dans le service du Dr Rendu ne différaient entre eux que par des points de détail, comme la localisation du foyer, l'existence de un ou de deux foyers. L'affection avait un début brusque, comme la pneumonie. Les malades ressentaient une douleur thoracique allant en s'atténuant, avaient une dyspnée légère, de la toux, une



expectoration constituée de crachats visqueux et d'un liquide transparent et contenant des pneumocoques peu nombreux, isolés ou associés à d'autres germes. La fièvre s'élevait à 39°-40°. On entendait dans une surface assez variable, parfois juste sous le pavillon de l'oreille, dans d'autres cas sur une surface de la largeur de la main, un souffle inspiratoire et expiratoire, des râles fins ou sous-crépitaux, ou seulement ces râles sans souffle. Ces malades ont été traités dès leur entrée à l'hôpital, un temps variable après le début de l'affection. Les doses étaient relativement faibles : 1 gr. 50 à 2 grs, prises dans un demi-verre d'eau.

Voici reproduites les courbes thermiques observées dans les 5 cas traités. (La flèche indique le début du traitement par la sulfamido-pyridine).

Une chute de la température a été observée chaque

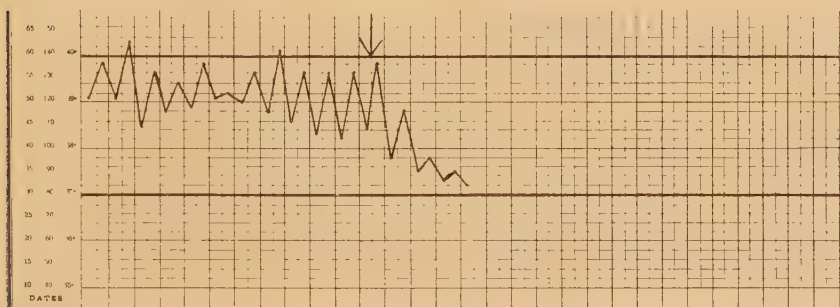
fois dès le lendemain de l'administration du médicament. On ne saurait, sans doute, lui attribuer la même signification dans tous les cas.

Dans les deux derniers, la chute thermique est brusque. Elle s'est effectuée le 6^e jour de la maladie. Or, l'affection en cause a en général une durée de 4 ou 5 jours. Il est probable que l'apyrexie obtenue est le fait de l'évolution normale.

Dans les trois autres cas, par contre, la baisse de la température a commencé respectivement les 4^e, 3^e et 2^e jours de la maladie. Elle n'a pas été aussi brusque, le retour à la normale a été obtenu en deux jours. L'apyrexie dans ces trois derniers cas nous semble avoir été déterminée par l'action de la sulfamido-pyridine.

Nous avons observé trois cas de congestions pulmonaires traînantes.

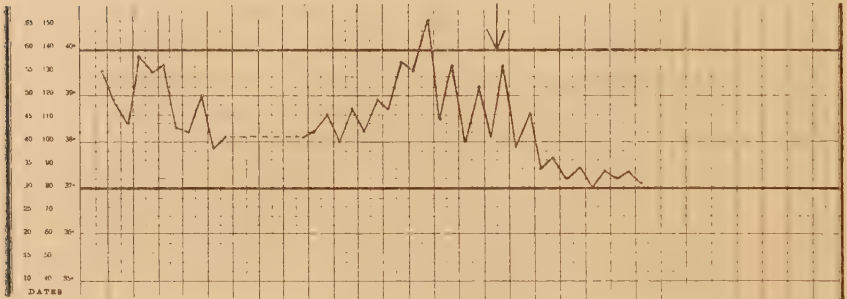
1. — La première malade fut prise brusquement le 26 Février d'un point de côté droit et de fièvre à 40°. Pendant son séjour à l'hôpital, service du D^r Rendu, on a constaté l'existence successive de deux foyers de congestion pulmonaire, décelables à



l'examen clinique : le premier à la base droite, le deuxième dans la région épineuse droite; celui-ci fut constaté au bout d'une semaine, et son apparition fut marquée par l'éclosion sur les lèvres d'un bouquet de vésicules d'herpès. La fièvre se maintint en plateau autour de 39°. L'expectoration constituée de quelques crachats visqueux contenait de nombreux globules de pus, des pneumocoques et quelques staphylocoques, pas de B.K. La variabilité d'un jour à l'autre du souffle et des râles avait fait écarter le diagnostic de pneumonie et porter celui de congestion pulmonaire. Devant l'échec des thérapeutiques usuelles on

décida d'essayer la sulfamido-pyridine. Dès le lendemain la fièvre baissa, et cette défervescence s'accrut encore les jours suivants.

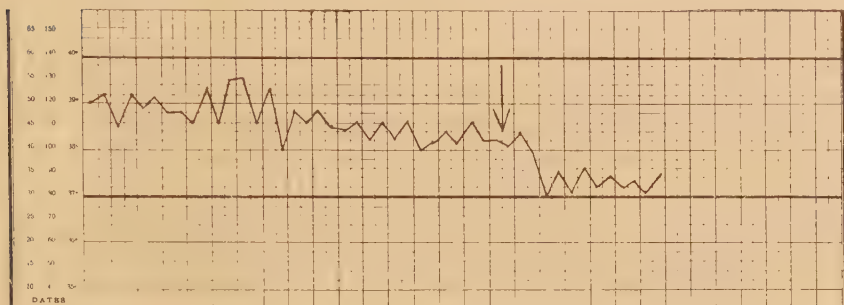
2. — Chez la 2^e malade, âgée de 65 ans, traitée dans le même service, l'affection avait présenté le même début brusque. La malade était dyspnéique, les lèvres et les extrémités étaient légèrement cyanosées, elle paraissait fatiguée. Il n'y avait pas de signes en foyer, mais aux deux bases pulmonaires, sur une hauteur d'un travers de main, de la submatité, des râles sous-crépitaux plus nombreux après la toux. La fréquence du pouls était de 100, en moyenne, la T.A. au Boulitte de 12.6. Il n'y avait pas au cœur de lésions orificielles, ni de troubles du rythme. La langue était saburrale, mais humide; l'abdomen légèrement météorisé, ne contenant pas d'ascite, le foie non augmenté de



volume, pas douloureux. Les urines foncées ne contenaient ni albumine ni sucre. Le taux d'urée dans le sang était de 0 gr. 48. Les réflexes étaient normaux. Les crachats contenaient des globules de pus, de nombreux pneumocoques associés à des germes divers. L'échec des thérapeutiques classiques fut absolu. La fièvre continua d'évoluer par poussées au cours desquelles la zone de submatité et de râles s'étendait. Entre ces poussées la fièvre ne baissa jamais à la normale, et les râles persistèrent. L'administration de la médication a déterminé une chute thermique immédiate, et une libération assez rapide des bases pulmonaires, alors que l'affection évoluait depuis un mois et demi.

3. — Le troisième cas concerne une fillette de 12 ans. Elle entra dans le service du D^r Deglos, au 9^e jour d'une affection pulmonaire fébrile. On entendait aux deux bases avec prédominance à gauche des râles ronflants et sibilants, des râles sous-crépitaux. La fièvre se maintenait entre 38° et 38°5. La Cuti-réaction était négative. Les crachats contenaient de nombreux pneumocoques, sans autres germes. Dès le lendemain de l'administration du médicament la chute thermique s'ébauchait. Le

surlendemain, la température matinale était pour la 1^{re} fois à 37°. La fièvre remontait néanmoins le soir à 37°8, et on entendait encore des râles ronflants et sibilants à la base gauche. Puis la température revint à la normale au bout d'une dizaine de jours. Les antécédents de bronchite survenant l'hiver, la lenteur de la résolution de cette congestion pulmonaire firent penser qu'il y



avait probablement à l'origine de tous ces troubles une bronchectasie. Ils n'étaient cependant pas assez marqués pour justifier un examen après injection de lipiodol.

On voit donc que dans les congestions pulmonaires aiguës ou traînantes dues au pneumocoque isolé ou associé à d'autres germes, la sulfamido-pyridine a déterminé constamment une chute de température. Elle s'ébauchait dès le lendemain de la prise du médicament par la bouche. Elle s'accroissait au bout de 48 heures, revenant alors à la normale ou presque. Cette chute de la température en deux temps sous l'influence du médicament nous paraît assez caractéristique. Nous l'avons observée au cours du traitement des autres pneumococcies.

Il est important de souligner que ces courbes de température ne représentent pas un choix parmi d'autres courbes de congestions traitées de la même façon. Ce sont toutes les courbes des congestions pulmonaires traitées par la sulfamido-pyridine.

Action dans la pneumonie lobaire franche aiguë

Deux cas de pneumonies lobaires ont été soumis au traitement par la sulfamido-pyridine.

Le 1^{er} cas, traité dans le service du D^r Cochez, est particulièrement intéressant. Il concernait un homme de 42 ans, peintre en bâtiment, jusque-là en excellente santé. Des frissons, des malaises, puis un point de côté et l'élévation de la température à 40° marquèrent le début de l'affection. Pendant le séjour à l'hôpital on nota une dyspnée légère, une toux fréquente ne ramenant qu'une expectoration peu abondante, gommeuse, une fièvre oscillant autour de 40°, pas d'herpès. On entendit au sommet droit un souffle tubaire intense entouré de râles fins, crépitants, de la bronchophonie, puis au bout de quelques jours à la base gauche un nouveau foyer de râles fins avec souffle. Le pouls était rapide, les urines foncées, ne contenant ni albumine ni sucre. L'expectoration contenait de nombreux pneumocoques, sans autres germes. On administra tout d'abord les antiseptiques usuels, les tonicardiaques. Le 9^e jour, la crise ne s'était pas produite, on institua le traitement par la sulfamido-pyridine. Le malade reçut le 1^{er} jour 1 gr. 50, les jours suivants 2, puis 3 grs, la médication était prise par la bouche, à doses réparties sur les 24 heures. Pendant les 3 premiers jours la courbe thermique ne fut pas modifiée, elle se maintint en plateau à 40°. Les 4^e et 5^e jours du traitement la température s'abaisa à 39°, mais le soir du 6^e, la fièvre remonta à 40°. Le 7^e jour du traitement, le 15^e jour de l'évolution de la maladie, se produisit une crise pneumonique typique. Le malade avait reçu en tout 15 gr. 50 de sulfamido-pyridine.

Pendant sa convalescence, exactement un mois après cette crise pneumonique se déclara brusquement une congestion pulmonaire aiguë à droite. La sulfamido-pyridine fut prescrite dès le 1^{er} jour à la dose de 2 grs. La température revint à la normale en 1 jour. Elle s'éleva à nouveau par échelons successifs jusqu'à 39°, en même temps qu'apparaissait sur les membres inférieurs et les avant-bras des modosités crythmateuses caractéristiques d'un érythème noueux. La défervescence fut cette fois très lente, s'étendant sur presque un mois. La médication fut reprise lors de cette nouvelle élévation thermique. Elle n'apporta aucune modification à l'allure de la courbe thermique et fut abandonnée.

2. — Dans le 2^e cas, traité dans le service du D^r Lonjumeau, concernant une femme de 35 ans, même début brusque par une douleur thoracique gauche et la fièvre à 39°. Le lendemain, à l'hôpital, on pouvait porter le diagnostic de pneumonie gauche. Une ponction exploratrice montra la présence d'une légère pleurésie réactionnelle. Le traitement fut institué le 3^e jour de l'évolution, aux doses successives de 1, puis 2, puis 5 grammes. La chute thermique se produisit le 7^e jour, soit après 4 jours de traitement et absorption de 13 grs de sulfamido-Pyridine.

Dans ces 2 cas la médication n'apporta donc aucune modification à la courbe thermique de la pneumonie.

Ces 2 échecs obtenus dans les 2 cas de pneumonie lobaire franche aiguë évoluant chez des adultes sains sans complication, échecs contrastant singulièrement avec l'apyrexie obtenue dans tous les cas de congestions pulmonaires sans exception — l'histoire de ce premier malade dont la pneumonie résista à la médication, dont la congestion pulmonaire survenant un mois plus tard céda au contraire rapidement — des échecs analogues observés dans le traitement de la pneumonie de l'enfance — la statistique même d'EVANS et GAISFORD comportant un nombre important de pneumonies traitées à doses élevées et n'ayant pourtant fait leur défervescence qu'au 8^e, 9^e jours et plus — sont autant de faits qui tendraient à prouver que les dérivés organiques du soufre n'apportent aucune modification à la courbe thermique de la pneumonie.

Cette constatation irait à l'encontre de constatations faites par d'autres auteurs, d'apyrexies obtenues dans les pneumonies grâce aux dérivés organiques du soufre, phényl sulfamide ou sulfamido-pyridine.

Ce désaccord s'expliquerait vraisemblablement par une mésentente sur une question de terminologie. Certains ne croient pas « à la rigueur absolue du schéma pneumonie franche aiguë, parce qu'une telle rigueur n'est exigée dans aucune autre maladie » (M. Roger CATHAN, *Bulletin Général de Thérapeutique*, 1939, N° 3). Pour eux la pneumonie est fréquente, c'est dans les pneumonies que les cas de guérison sont les moins discutables. On trouverait l'explication des échecs de la thérapeutique dans une déficience de l'organisme due peut-être à la diminution de ce « potentiel phagocytaire » dont LEVATI fait un des facteurs essentiels de guérison des infections expérimentales traitées par les dérivés organiques du soufre; parfois dans l'existence d'autres localisations de l'infection, telle une péricardite purulente; ou encore dans une erreur de diagnostic : tel malade traité pour pneumonie franche aiguë était en réalité atteint de pneumonie caséeuse tuberculeuse.

D'autres au contraire s'en tiennent à la description

classique de la pneumonie franche aiguë. Ils sont ainsi amenés à considérer cette affection comme peu fréquente, les congestions pulmonaires représentant au contraire la majorité des pneumopathies aiguës. La pneumonie vraie classique résisterait à la médication au moins dans une manifestation principale : la fièvre. Les congestions pulmonaires au contraire seraient jugulées, les formes aiguës pseudo-pneumoniques comme les formes traînantes. Elles revendiqueraient la majorité des cas de « pneumonies guéries ».

Si l'on admet cette dernière opinion, comment peut-on expliquer l'échec de la thérapeutique dans chaque cas de pneumonie ? Il faut probablement en voir la cause dans la différence des lésions anatomo-pathologiques dans la pneumonie et dans les congestions pulmonaires. Dans la pneumonie, au stade d'engouement caractérisé par la nécrose initiale de l'épithélium alvéolaire, suivie d'une exsudation séroalbumineuse, succède l'hépatisation rouge où il y a exsudation séro-fibrineuse, coagulation de la fibrine qui moule les cavités alvéolaires et sépare une grande partie des germes de la paroi alvéolaire. Cette disposition a été considérée par certains auteurs comme un processus de défense de l'organisme contre les pneumocoques. Cette réaction fibrineuse caractérise la pneumonie.

Dans la congestion pulmonaire les lésions microscopiques sont identiques à celles de l'engouement pulmonaire. Ces lésions surtout congestives, sans exsudat fibrineux notable dans les alvéoles, et l'étude des crachats des congestions pulmonaires au point de vue cytologique et histo-chimique tendent à montrer que la congestion pulmonaire n'est que la forme initiale de l'alvéolite pneumococcique. Il est permis de penser que la réaction fibrineuse si caractéristique de la pneumonie constitue une sorte de barrière entre les phagocytes dont l'intervention est indispensable pour obtenir l'action médicamenteuse, et les pneumocoques qui dans ces conditions continuent à se multiplier et à sécréter leurs toxines : « la sensibilisation » de l'organisme à ces toxines, pour employer le langage de M. Jules RENAUD, continuerait à se manifester.

En admettant que les dérivés organiques du soufre n'exercent aucune action sur la courbe thermique, y a-t-il néanmoins intérêt à les prescrire dans la pneumonie lobaire? La statistique des auteurs anglais permet de répondre affirmativement, puis son emploi a fait baisser la mortalité des pneumopathies aiguës de 27 0/0 à 8 0/0.

Il semble qu'on puisse expliquer cette amélioration du pronostic par la double action que manifeste contre le pneumocoque la sulfamido-pyridine introduite dans l'organisme, action locale, et action générale.

A la périphérie du bloc d'hépatisation se retrouvent les lésions de la phase d'engouement, ainsi que des lésions d'œdème qu'on a identifiées aux précédentes, des lésions de congestion. Ce sont des lésions actives, permettant l'extension de proche en proche, en tache d'huile, même au travers des scissures, du bloc pneumonique. La sulfamido-pyridine est très active, nous l'avons vu, contre ces lésions, lésions graves qui contribuent à restreindre le champ de l'hématose et parfois à amener les accidents asphyxiques terminaux.

La pneumonie, lorsqu'elle est constituée, est le type de la maladie locale. Il n'y a pas de septicémie chez les malades atteints de pneumonie, mais il peut y avoir bactériémie, le pneumocoque passant dans le sang sans s'y multiplier, et ce passage révèle soit une virulence marquée de l'agent pathogène, soit une résistance moindre du sujet, soit les deux réunis. Cette bactériémie est à l'origine des métastases pneumococciques. On doit particulièrement les craindre quand l'hémoculture se montre positive à plusieurs reprises. La bactériémie est ainsi parfois l'indice des formes graves, des formes infectantes. La sulfamido-pyridine s'opposant à la présence du pneumocoque dans le sang, comme nous le verrons, s'opposera à la constitution de complications à distance du foyer pneumonique.

En résumé, dans les pneumonies lobaires franches aiguës, la sulfamido-pyridine n'avance pas l'heure de la crise pneumonique, mais elle apparaît comme étant une nouvelle garantie de sa bénignité, s'opposant à l'extension du foyer pneumonique, à la constitution de complications à distance.

ACTION DANS LES BRONCHO-PNEUMONIES DE L'ENFANCE

— — —

EVANS et GAISFORD ont traité avec succès de nombreux cas de broncho-pneumonies infantiles. Il n'y eut que deux morts, chez des enfants atteints en même temps de péritonite à pneumocoques.

Nous avons traité avec succès une broncho-pneumonie aiguë d'allure grave. Il s'agissait d'un nourrisson âgé de 6 mois. Né le 5 Août 1938, il est hospitalisé d'urgence le 7 Janvier 1939 pour « Bronchite capillaire et indication d'user d'urgence de la tente à oxygène ». Le nourrisson paraît fatigué, indifférent à ce qui se passe autour de lui. Il ne bouge pas, ne crie pas, boit sans force, nous dit la mère. Les lèvres sont cyanosées, ainsi que les ongles. Aux inspirations les ailes du nez se dilatent, les mouvements respiratoires sont accélérés, mais l'enfant tousse peu. La fièvre est à 39°. On entend dans toute l'étendue des champs pulmonaires quelques râles soufflants et sibilants, et en divers points, surtout en arrière des foyers de râles sous-crépitaux occupant l'inspiration et l'expiration. Le pouls bat à 140, il est faible.

L'enfant est né à terme, pesant 3 kil. 500. Il a reçu l'allaitement artificiel, n'a jamais eu de jus de fruits. Les parents sont bien portants, il est le 5^e enfant, a un frère jumeau. Il n'a jamais présenté de maladie avant cette broncho-pneumonie, probablement grippale. On institue le traitement classique, prenant garde de le bouger le moins possible. Le tympan paraissant un peu rouge à droite une paracentèse est pratiquée dès l'admission.

Le lendemain, 8 Janvier, l'état est le même, la cyanose s'accroît encore, la fièvre reste à 39°. On entend toujours de nombreux foyers de râles. Le traitement par la sulfamido-pyridine est alors institué, aux doses de 0,06 cgr. toutes les 3 heures.

Le 9 Janvier, l'aspect de l'enfant est transformé : il n'y a plus de cyanose, sauf lorsqu'on bouge l'enfant pour l'examiner, pour procéder à sa toilette. La fièvre est tombée à 38°. Les râles sont moins nombreux.

! 10 l'amélioration se poursuit rapidement.

Le 14 l'état de l'enfant est tel que sa mère peut le ramener chez elle.

La lésion essentielle et primitive de la broncho-pneumonie est l'inflammation suppurée des petites bronches. Pour peu que dure la bronchiolite suppurée, son inflammation se propage forcément au parenchyme pulmo-

naire : il y a d'abord congestion, puis splénisation, la cavité des alvéoles étant remplie par des cellules et par du liquide exsudé, enfin infiltration grise en nodules autour des petites bronches, véritable infiltration purulente. Ces diverses lésions du poumon sont en général associées, mais en proportions variables. Ce que nous savons de l'action du médicament sur les lésions congestives, et d'une façon générale des lésions sans réaction fibrineuse explique l'amélioration que nous avons obtenue ici, si surprenante dans sa rapidité.

ACTION DANS LES PLEURESIES PURULENTES

EVANS et GAISFORD ont observé plusieurs cas de pleurésies purulentes chez leurs malades traités par la sulfamido-pyridine. Les pleurésies purulentes furent même plus nombreuses chez les malades traités que chez les témoins. Les trois cas que nous avons traités de la même façon permettent également de conclure à l'échec de la thérapeutique : l'administration du médicament « per os » seulement, ou bien « per os » en même temps qu'en injections intra-pleurales ou lavages de plèvre n'a pas déterminé d'amélioration dans les symptômes ni de modifications histo-bactériologiques du pus. On a seulement observé une baisse de la fièvre dans un cas, suivie lors de la suppression du médicament d'une élévation de la température.

Chez un enfant de 11 ans, l'affection avait débuté brusquement le 20 Février par un point de côté droit très pénible, des frissons, l'élévation de la température à 39°5.

Le 21 Février le médecin traitant prescrivit la sulfamido-pyridine.

Le 22, la fièvre baissa de 1 degré, et jusqu'au 8 Mars se maintint entre 38° et 38°5, le même traitement ayant été régulièrement poursuivi.

Le 8 Mars l'enfant entra à l'hôpital d'urgence vers 9 heures du soir. Il était assis dans son lit, pâle, le visage inquiet, souffrant d'une dyspnée assez vive. La respiration était rapide, — 40 respirations à la minute — superficielle. Il ressentait une vague douleur de l'hémithorax droit. Cet hémithorax apparaissait immobile dans les mouvements respiratoires. Tandis que du côté gauche le gril costal formait sous la main qui palpait une

série de saillies et de dépressions, du côté droit on ne sentait qu'une surface plane et lisse. Sur toute la hauteur de l'hémi-thorax on ne percevait pas la dépression d'un seul espace intercostal. La matité était absolue dans tout ce côté. On n'entendait pas le murmure vésiculaire, pas de souffle, pas de râles, mais une égophonie très nette et de la pectorilogie aphone. Le foie débordait le rebord costal d'un travers de doigt, le maximum des bruits du cœur était trouvé à peine dévié à gauche de la ligne mamelonnaire, mais le pouls était très rapide, 140 pulsations à la minute. Depuis quelques jours l'enfant dormait mal. On décida de pratiquer immédiatement une ponction évacuatrice qui retirait environ 500 cm³ d'un pus jaune, assez fluide. Après cette ponction l'enfant se trouva soulagé et s'endormit assez vite, mais le pouls garda la même fréquence.

Le 9 Mars, l'enfant se déclarait moins gêné dans sa respiration. Pourtant la fréquence du pouls et de la respiration était la même. La température était à 38° le matin comme pendant les 15 jours précédents. Les espaces intercostaux commencent à se dessiner, mais la matité, l'abolition du murmure vésiculaire restaient aussi absolues. Une nouvelle ponction retira 550 cm³ de pus.

Le 10, la température s'était abaissée à 37° le matin, pour remonter à 38°² le soir.

Le 11, réascension thermique matinale à 38°, pas de modification des signes d'examen. A l'examen radioscopique l'hémi-thorax droit était recouvert d'une opacité homogène. Seul l'extrême sommet était plus clair. La ponction évacuatrice ne put retirer que 120 cm³. A partir du 12, la fièvre oscilla à nouveau de 38°⁵ à 39°⁵. On intervint le 14 par pleurotomie qui permit l'évacuation de 1 litre 1/2 de pus épais.

Les divers examens histologiques pratiqués ont donné les mêmes résultats : nombreux globules de pus, pneumocoques en abondance, cultures : pneumocoques.

— La 2° pleurésie purulente fut observée chez une femme de 40 ans. Le 4 Janvier 1939 elle fut prise brusquement de frissons, d'oppression, de douleur à la base gauche, de fièvre à 40°. Le médecin traitant fit le diagnostic de broncho-pneumonie double.

Les jours suivants la toux fut quinteuse, l'expectoration abondante, il y eut augmentation brusque de l'oppression, puis rémission. La fièvre oscilla autour de 39°. Vers le 4^e jour de la maladie, la malade ressentit une douleur vive au poignet gauche, qui lui ôta le sommeil, et le poignet augmenta brusquement de volume. Le 3^e jour de cette arthrite la thérapeutique fut modifiée, la sulfamido-pyridine prescrite aux doses de 0 gr. 25 toutes les 3 heures. Cela détermina une chute progressive de la température, une diminution progressive de la fluxion du poignet. Au bout de 8-10 jours la température était au matin de 37°, de 38° le soir. On cessa la thérapeutique, la fièvre s'éleva à nou-

veau par échelons. La thérapeutique fut reprise pendant 3 jours et détermina une nouvelle baisse de température. Elle fut à nouveau abandonnée, la température s'éleva encore, la fièvre oscillant autour de 39°. La reprise de la thérapeutique pendant 8 jours abaissa de 1 degré, autour de 38°, le niveau des oscillations. Un nouvel abandon du traitement fut suivi d'une élévation nouvelle des oscillations autour de 39°. C'est alors que la malade décida d'entrer à l'hôpital.

Lors de l'entrée à l'hôpital la malade toussait encore fréquemment et par quintes. Chaque quinte ramenait une expectoration peu abondante. Il n'y avait plus de point de côté, ni d'oppression. L'ampliation thoracique était diminuée à gauche, et l'on constatait la présence dans l'aisselle d'une légère voussure effaçant le sillon rétromammaire. Elle était mal limitée, de consistance pâteuse, fixe sur les plans profonds. Dans tout l'hémithorax le murmure vésiculaire était affaibli, mais surtout en avant, dans la région de la voussure, la sonorité très diminuée. On entendait partout de l'égophonie. On portait aisément le diagnostic de pleurésie purulente, tendant à s'évacuer vers les plans superficiels. La malade se plaignait également de la cuisse gauche. Il y avait là un abcès chaud fluctuant, secondaire à injection sous-cutanée d'un produit antiseptique.

On fit deux ponctions exploratrices de plèvre : l'une en arrière et en bas, elle retira un liquide séro-fibrineux que le laboratoire montra être de nature réactionnelle, l'autre dans la voussure rétromammaire, elle retira un pus jaune, très épais, pus à pneumocoques, comme le montra immédiatement l'examen de laboratoire.

L'abcès de la cuisse fut incisé le jour même, il s'écoula du pus et des gouttelettes d'huile. Le pus contenait des staphylocoques. Cette incision de l'abcès n'amena pas de rémission de la fièvre. Il fut décidé d'opérer sans retard la malade de sa pleurésie purulente enkystée.

— La 3^e malade était âgée de 65 ans. Elle était traitée chez elle depuis 3 semaines pour « broncho-pneumonie double ». Lorsqu'elle entra le 28 Mars à l'hôpital, on apprit que dans une 1^{re} période la fièvre s'était maintenue en plateau à 39° pendant une dizaine de jours, s'était ensuite abaissée progressivement à 38° où elle se maintenait. On se trouvait en présence d'une malade fatiguée, dont les pommettes et les lèvres étaient cyanosées. La respiration paraissait difficile, était rapide, 40 respirations à la minute. Dans la moitié inférieure de l'hémithorax droit arrière et dans l'aisselle existait une matité franche, une suppression des espaces intercostaux, une abolition du murmure vésiculaire, de l'égophonie de la pectoriloquie aphone. En avant le murmure vésiculaire était conservé, et on entendait des râles sous-crépitants à la base. A gauche et dans le dos on entendait un souffle intense aux 2 temps de la respiration, le long de la colonne vertébrale, avec bronchophonie, pectoriloquie aphone. A la base, en outre, le murmure vésiculaire était très affaibli, et

de nombreux râles sous-crépitaux étaient entendus. Le pouls était régulier, bien frappé de fréquence 100. La T.A. était à 12.7. La langue était saburale, humide. Il n'y avait pas de constipation, le foie n'était pas douloureux, les urines ne contenaient ni sucre, ni albumine. La ponction exploratrice pratiquée à droite a retiré un pus jaunâtre très épais. La réponse du laboratoire fut : nombreux globules de pus, nombreux pneumocoques. Cultures : pneumocoques. Il s'agissait donc d'une pleurésie purulente à pneumocoques, secondaire à une pneumopathie, dont les manifestations tenaient encore une place importante dans le tableau clinique. On décida d'instituer d'abord le traitement médical classique avec adjonction de sulfamido-pyridine : 3 grs « per os » par prises de 0.50 toutes les 4 heures. On pratiqua en outre un lavage de plèvre au moyen de 500 cm³ de sérum physiologique contenant 2 grs de sulfamido-phridine. 200 cm³ de pus furent évacués.

Le 29 Mars il ne se produisit pas de rémission thermique la fièvre restant aux alentours de 38°. Le 30 Mars on tenta une ponction évacuatrice. Il ne fut possible d'enlever que 30 cm³ environ de pus dont les caractères se montrèrent inchangés au laboratoire. On injecta dans la plèvre 1 gr. de sulfamido-pyridine dilué dans 13 cm³ de sérum physiologique.

Le 3 Avril il apparut nettement que la pleurésie purulente s'était étendue en avant, où l'on constatait la disparition des râles antérieurement perçus et l'existence de matité, abolition du murmure vésiculaire. Une nouvelle ponction ne retira que 40 cm³ environ de pus contenant toujours autant de pneumocoques. Dans ces conditions il fut décidé de recourir à l'intervention, l'état du parenchyme pulmonaire s'étant entre temps beaucoup amélioré. Par l'incision il s'écoula plus de 1 litre 1/2 d'un pus épais contenant de très nombreuses fausses membranes. Des cloisonnements se constituaient dans la plèvre.

On voit donc que chez ces 3 malades la médication ne réussit en aucune façon à enrayer l'évolution de la pleurésie purulente. Chez l'une la fièvre baissa chaque fois que la médication fut prescrite. Ce fut la seule modification apportée au tableau clinique. Dans tous les cas aucune amélioration ne fut constatée à l'examen microscopique. Les 3 malades bénéficièrent en conséquence du traitement chirurgical.

ACTION DANS LES SUPPURATIONS PULMONAIRES

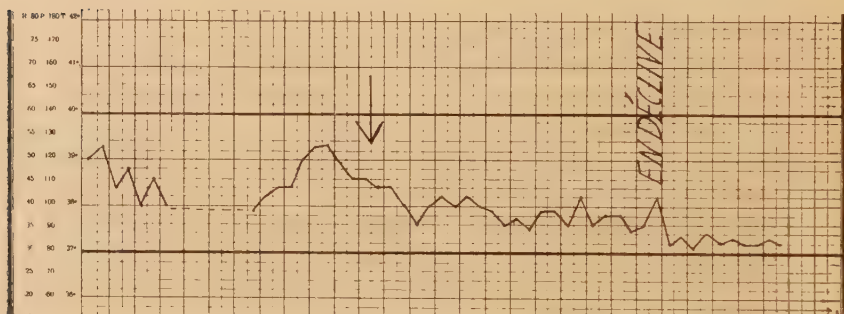
M. BENDA a rapporté deux cas d'abcès du poumon à pneumocoques. Dans l'un la sulfamido-pyridine fit en 24 heures tomber la fièvre à 37°5, disparaître la dyspnée, cesser l'expectoration. Dans l'autre, traité pendant 4 semaines par les médicaments classiques, puis par la phényl-sulfamide pendant 5 jours aux doses de 3 grs, l'administration du 693 fit en 24 heures tomber la fièvre de 39 à 37°5. L'apparition d'un état nauséeux obligea alors à abandonner le traitement, aussitôt la fièvre remonta, les signes de condensation pulmonaire s'accrochèrent. Au bout de 20 jours le traitement fut repris. En 48 heures la température revint à 37°, le souffle devint très léger. Le cliché radiographique, qui jusque-là n'avait montré qu'une ombre diffuse, brusquement s'éclaira. et une vaste image cavitaire avec niveau liquide apparut. Tout s'était passé en somme comme si les phénomènes fluxionnaires qui gravitaient autour de la lésion principale avaient finalement fondus sous l'influence de la médication antipneumococcique. Une intervention chirurgicale sur le foyer de l'abcès fut alors décidée à la faveur de l'accalmie.

Une de nos malades, âgée de 38 ans, atteinte de bronchectasie de la base droite, bénéficia de la même façon, semble-t-il, de la médication. La première manifestation importante de la bronchectasie remontait à l'hiver 1937-1938, et avait été considérée comme une congestion pulmonaire à évolution prolongée. La deuxième manifestation débuta fin Décembre 1938. La malade entra à l'hôpital à cette occasion. L'expectoration était abondante, 150 cm³ par 24 heures en moyenne, constituée de muco-pus, et d'odeur fade. Elle contenait des pneumocoques, mais aussi des germes divers. On notait après la toux surtout la fétidité de l'haleine, une polypnée modérée. Il n'y eut jamais d'hémoptysie. La malade était fatiguée, pâle et amaigrie. La fièvre était ondulante, passant par un maximum de 39°-39°5, pour s'abaisser ensuite progressivement à 38°, remonter enfin à 39°. A la base droite on constatait l'existence de submatité, diminution du murmure visculaire, souffle inspiratoire et expiratoire, râles sous-crépitaux, broncophonie, pectoriloque aphone. Une ponction exploratrice ne ramena pas de liquide. Sur les radiographies existait une opacité homogène de la base droite, trian-

gulaire, un côté étant vertébral. Dans cette ombre on distinguait des arborisations plus sombres. Le lipiodol injecté par voie nasale montra la présence de bronchectasie dans cette opacité triangulaire de la base droite.

La sulfamido-pyridine détermina une diminution de l'expectoration, et une modification nette de la courbe thermique : suppression des ondulations et ascensions à 39° , nivellement de la courbe à 38° . On obtint ensuite l'apyrexie, et une diminution plus importante de l'expectoration en ayant recours au drainage de décubitus.

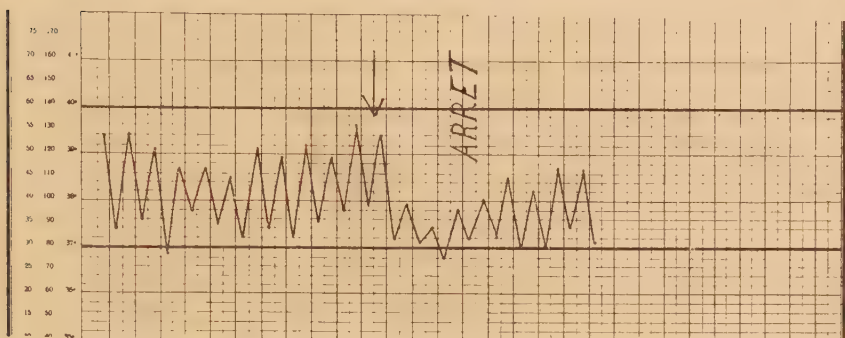
Actuellement la malade a une température à $37^{\circ}2$ matin et soir. Elle reprend des forces, retrouve l'appétit. L'expectoration est minime, mais il persiste un souffle inspiratoire et expiratoire de la base droite, près de la colonne vertébrale, et sur les clichés radiographiques une opacité homogène inchangée. (Voir plus loin la reproduction de la courbe thermique.)



BRONCHITE CHRONIQUE ET EMPHYSEME

Une femme de 65 ans souffre depuis plusieurs années, surtout l'hiver, de toux fréquente, de dyspnée. On entend dans toute l'étendue des champs pulmonaires des râles enflants et sibilants. Il existe des zones de silence respiratoire correspondant aux lésions d'emphyseme. Le pouls bat à 80, il est régulier. La T.A. est à 10.6. Le foie n'est pas douloureux, pas augmenté de volume. Il n'y a ni sucre, ni albumine dans les urines. Le taux d'urée dans le sang est de 0 gr. 50. Les antiseptiques usuels n'apportent aucune modification aux oscilla-

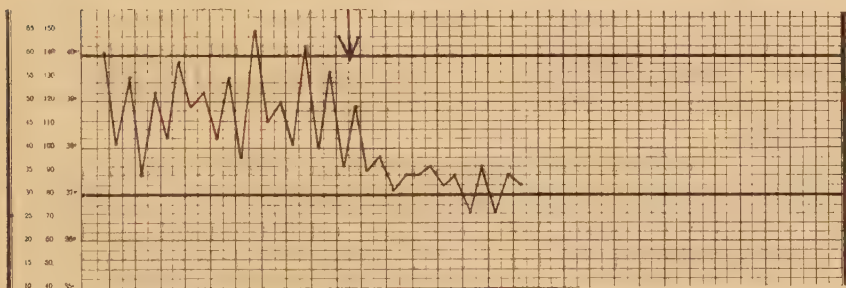
tions thermiques. La sulfamido-pyridine détermine l'apyrexie en 2 jours. Puis la malade refuse la médication, en raison de l'état nauséux qu'elle provoque, et les



oscillations thermiques reprennent, quoique moins importantes. Cette apyrexie a été obtenue avec une dose de 1 gr. 50 par jour.

RINO-PHARYNGITE A PNEUMOCOQUES

Un enfant de 12 ans entre à l'hôpital, le 15 Février, pour fièvre persistante. Il a une toux fréquente, une



expectoration assez abondante de pus verdâtre, puis jaunâtre. Il n'a pas ressenti de point de côté, n'est pas oppressé, n'a pas eu d'affection pulmonaire antérieure. Il se mouche fréquemment. On ne constate aucun signe

pulmonaire anormal, la radioscopie vient confirmer l'intégrité du parenchyme. L'expectoration ne contient que du pneumocoque. Le pharynx est rouge, sec. Sur la paroi postérieure descendent des trainées de pus. Les sinus ne sont pas douloureux, se révèlent à l'éclairage d'une transparence normale, la cuti réaction est négative.

La sulfamido-pyridine détermine une chute immédiate de la température.

ACTION DANS LES MENINGITES A PNEUMOCOQUES

Trois cas de méningites à pneumocoques guéries par la sulfamido-pyridine ont été rapportés à l'étranger.

Le 1^{er} par REID, « The Lancet », 10 Sept. 1938. L'enfant âgé de 7 ans est hospitalisé le 13 Juillet 1938. Le traitement est institué le 14 Juillet. Au bout de 12 heures on note une amélioration du pouls, de la respiration, de la température. Le 16, le liquide est presque claire. Le 17 l'ensemencement reste négatif. Après une dose initiale de 1 gr., l'enfant reçoit 0 gr. 50 toutes les 4 heures, soit 3 grs. par jour, et à partir du 3^e jour : 0 gr. 50 toutes les 6 heures, parce que la cyanose est apparue. Le traitement est poursuivi jusqu'au 24 Juillet. L'auteur fait remarquer que plusieurs cas de guérison ont été obtenus par les composés organiques du soufre, mais qu'ici la guérison fut particulièrement rapide.

- Le 2^e cas est rapporté par K. ROBERTSON, du Royal Hampshire County Hospital-Winchester : « The Lancet », 24 Sept. 1938. Le 3^e jour du traitement les cultures restaient stériles. Le 5^e le liquide était clair, contenant 40 cellules par cm³. Le 12^e jour, il n'y avait plus que 7 cellules. Les doses administrées furent de 2 grs. le 2^e jour, 1 gr. 50 le 3^e, 1 gr. le 4^e, 0 gr. 50 ensuite.

Le 3^e cas de guérison est rapporté par CUNNINGHAM : « Lancet », 12 Nov. 1938. Il s'agissait d'une méningite type I évoluant chez une femme de 47 ans. Les doses

furent de 2 grs. pour la 1^{re} fois, puis 1 gr. toutes les 4 heures, soit 6 grs. par 24 heures. Le traitement fut interrompu au 8^e jour.

La guérison fut donc dans ces 3 cas rapidement obtenue, le médicament étant introduit « per os » et à des doses peu élevées dans les deux premiers cas.

En France, 3 cas de guérison de méningite à pneumocoques ont été publiés :

1° Dans la revue médicale de Nancy, du 15 février 1939, est rapportée l'observation d'un nourrisson de 14 mois atteint de pneumonie et de méningite suppurée à pneumocoque. Il fut traité par la sulfamido-pyridine « per os » et la phényl-sulfamide par voie intrarachidienne. Le 3^e jour, la température était à 37°. Au 6^e jour, le liquide était limpide.

2° A la Société de Laryngologie, dans la séance du 20 février 1939, MM. MOULONGUET et J. LEMOYNE ont donné communication d'un cas de guérison rapide de méningite.

Mme B..., âgée de 41 ans, subit le 17 Décembre 1938 une intervention endonasale justifiée par une ethmoïdite suppurée chronique. Le cornet moyen était volumineux et comblait tout l'étage moyen et l'étage supérieur de la fosse nasale droite. L'intervention se passa sans incidents, sans manœuvre de force, sans qu'à aucun moment on ait eu l'impression de s'approcher dangereusement de la lame criblée.

48 heures après l'intervention, le 19 Décembre, apparurent la céphalée frontale et un certain degré de somnolence. On ne constata pas l'existence de contractures.

Le 20 au soir, la fièvre s'éleva à 38°. Le 21 au matin elle était à 40°. Les signes méningés étaient évidents, la ponction lombaire retira un liquide franchement trouble contenant de nombreux polynucléaires altérés et fourmillant de pneumocoques. On donna 9 grs de sulfamido-pyridine « per os ».

Le 22, la température était au matin de 37°8, le soir à 38°. La céphalée avait nettement diminué. La raideur de la nuque était moins prononcée. Le liquide céphalo-rachidien était moins louche, contenant des polynucléaires non altérés et des cellules endothéliales; il n'y avait plus de germes sur le frottis, l'ensemencement était négatif. On administra 3 grs per os et 1 gr. par voie intramusculaire.

Le 23, température matinale à 37°2.

Le 24, température à 37°1.

Les signes méningés avaient totalement disparu.

Le 26, il n'y avait plus dans le liquide céphalo-rachidien qu'une légère réaction à polynucléaires sans germe.

Le 10 janvier, la malade quittait l'hôpital.

Des dosages montrèrent que la concentration de sulfamido-pyridine dans le liquide céphalo-rachidien était légèrement inférieure à celle du sang.

Les auteurs ont souligné la rapidité extraordinaire de l'amélioration clinique coïncidant avec la disparition du pneumocoque en 24 heures dans le liquide céphalo-rachidien. Ils ont insisté sur la nécessité d'administrer des doses massives d'emblée : 6 et 7 gr. paraissant suffisants pour obtenir une concentration utile dans le liquide céphalo-rachidien.

3° Dans le Bulletin de la Société de médecine militaire française donnant le compte rendu de la séance du 9 mars 1939, on trouve rapportée par le médecin-capitaine BOLZINGER l'observation d'une méningite d'allure très grave guérie par le sulfamido-pyridine :

Le 8 novembre 1938 au soir, un soldat était pris d'épilepsie, puis entraînait dans un état comateux, avec incontinence des sphincters. Le 9, on constatait l'existence d'un syndrome méningé très net. Le liquide retiré par ponction lombaire contenait des polynucléaires altérés et de très nombreux pneumocoques. De 9 heures à 16 heures, le malade prit 4 grs per os. Un examen du liquide après cette thérapeutique montra que la cytologie s'était enrichie de 15 % de mononucléaires; les germes étaient rares : 1-2 par champ. Le malade prit encore 1 gr. per os, ce qui porta à 5 grs la dose totale pour cette première journée.

Le 10, le syndrome méningé a diminué, l'état comateux a disparu. Le liquide contenait 34 % de lympho et mono, 1 ou 2 germes par 4 champs microscopiques.

Le 11, les raideurs ont disparu. 37°8.

Le 12, l'apyrexie fut obtenue.

Il n'y eut pas de séquelles.

Voici l'observation d'une méningite à pneumocoques dont l'issue fut fatale à cause d'un cloisonnement ventriculaire :

Mme O..., âgée de 55 ans, a été prise brusquement le 13 mars de grands frissons, maux de tête, courbature et fièvre. Le 15,

dans la nuit, un vomissement se produit. Le 16, les vomissements se répètent, et la malade entre dans la soirée à l'hôpital avec le diagnostic de « grippe à forme encéphalitique ».

Le 17, à la visite on trouve la malade couchée sur le dos, les membres inférieurs en flexion, les yeux grands ouverts tournés vers le plafond, parfois suivant les personnes qui entrent dans la salle. Elle est agitée, fait très fréquemment des mouvements de flexion et d'extension des jambes, porte la main à la tête, gémit. Elle s'assied fréquemment pour changer de position, découvre les membres inférieurs, puis ramène les couvertures sur son corps. Elle essaie de saisir un objet imaginaire, fait un geste de la main à des personnes qu'elle voit. On observe un léger tremblement dans tous ces mouvements volontaires.

Il existe un ptosis de l'œil gauche, pas de signes de paralysie faciale. Le visage est rosé, ne porte pas encore de vésicules d'herpès. La respiration est régulière, l'abdomen plat. A la face postérieure des articulations du coude, et à la face antérieure des genoux existent de larges placards de purpura. A la face antérieure de l'avant-bras gauche et à la face postérieure de la main existe un œdème lie de vin, chaud, empâté, gardant le godet. Il n'y a pas d'escarres de décubitus. Lorsqu'on s'adresse à la malade, elle quitte ses hallucinations, répond après une légère hésitation. Les premières réponses sont précises, mais la fatigue se fait vite sentir, et l'interrogatoire ne peut être poursuivi. La malade souffre de la tête, du nez, et dit avoir beaucoup mouché, se plaint des yeux, la lumière la fait souffrir.

On constate l'existence de la raideur de la nuque, et du signe de Kernig, mais les contractures n'ont pas une grande intensité, les membres sont libres dans leurs mouvements, la paroi abdominale est souple. Il existe une hyperesthésie légère. Les réflexes périostés tendineux sont normaux aux membres supérieurs et inférieurs. Le réflexe plantaire se fait en flexion.

La raie méningitique est nette, mais il n'y a pas de troubles vaso-moteurs de la face, pas de troubles trophiques, pas de troubles sphinctériens.

(Nous avons déjà signalé le ptosis gauche, la photophobie.) Il n'y a pas de nystagmus, ni de paralysie du globe oculaire. Leur pression est douloureuse. Les pupilles sont égales, ni en myosis, ni en mydréase, les réflexes sont conservés.

Les vomissements ne se sont pas reproduits. Il y a de nombreuses vésicules d'herpès sur les lèvres face interne; il n'y a pas eu de selles depuis plusieurs jours. La langue est saburale, humide la gorge normale, le foie, la rate n'ont pas augmenté de volume, les reins ne sont pas perceptibles, ni douloureux. La malade boit bien. Il n'y a pas de globe vésical. Les urines ne contiennent ni albumine, ni sucre. Le taux d'urée dans le sang est de 0 gr. 47.

Le pouls est frappé, régulier, mais instable : 100-120. La

T. A. à 22-7, prise au Boulitte. Les bruits du cœur sont normaux. Il n'y a pas de bruits surajoutés, pas d'accroissement de la matité.

Il n'y a pas de pauses respiratoires, mais la fréquence de la respiration est variable d'un instant à l'autre. L'examen des champs pulmonaires ne décèle aucune pneumopathie.

Il n'y a pas d'écoulement par l'oreille. Les mastoïdes ne sont pas douloureuses. L'examen otoscopique montre que les tympanes sont d'aspect normal. Les sinus ne sont pas douloureux.

Le liquide céphalo-rachidien retiré par ponction lombaire s'écoule lentement. Recueilli dans deux tubes, il apparaît xanthochromique, trouble. L'examen au microscope montre qu'il contient de nombreux globules de pus légèrement altérés, et de très nombreux pneumocoques. Cultures : pneumocoques.

En résumé, la maladie est atteinte de méningite à pneumocoques. Le purpura, les œdèmes inflammatoires du bras font penser qu'il y a eu un premier stade de septicémie. Cette méningite évolue chez une malade fatiguée, ayant mené jusque-là une existence pénible et soumise à des privations, donc en état de moindre résistance vis-à-vis d'une agression microbienne.

On prescrit 4 grs de sulfamido-pyridine, dont 1 gr. en injection intramusculaire profonde, les trois autres « per os ».

Le 18 mars, la malade repose le plus souvent en décubitus latéral, jambes fléchies, la tête se rejette en arrière, la lordose lombaire s'accroît. La malade fait d'incessants mouvements de succion, de mâchonnement. Même agitation, mêmes hallucinations. Les contractures se sont accentuées, la raideur de la nuque est évidente. On ne peut plus asseoir la malade. La paroi abdominale se durcit. Les membres inférieurs se raidissent. L'hyperesthésie s'est accentuée. Les réflexes sont très vifs, le réflexe plantaire est normal. On obtient facilement la raie méningitique. La malade émet 1 litre 1/2 d'urines foncées. La fièvre baisse.

Le liquide retiré à la ponction lombaire a le même aspect. Il contient de nombreux polynucléaires assez bien conservés, quelques rares lymphocytes et quelques cellules conjonctives. Les pneumocoques sont moins nombreux qu'à l'examen précédent.

Un examen de sang est pratiqué. En voici le résultat :

Hémoglobine	80,90 %
Globules rouges	3.760.000
Globules blancs	29.200
Poly. neutrophiles	94 %
Monocytes	4
Mono moyens	1 6 %
Lymphocytes	1

A noter que la teinte du sang ne s'accorde pas absolument avec aucune des teintes témoins de l'hémoglobinomètre.

En résumé, en cette deuxième journée de traitement, on observe un développement des contractures, alors que les micro-

bes sont moins nombreux dans le liquide céphalo-rachidien, et que la fièvre commence à baisser. Traitement 4 grs dont 1 gr. intraveineux.

Le 19 et le 20 mars cette évolution se confirme. Les contractions, par leur intensité, rappellent celles du tétanos, de la méningite à méningocoques. La tête est complètement rejetée en arrière, et la lordose lombaire est telle que l'on peut passer les poings superposés entre elle et le plan du lit. Les mâchoires se serrent, les membres supérieurs gardent l'attitude en flexion, la paroi abdominale se raidit au moindre contact. L'hyperesthésie est telle que le simple contact du doigt produit un tressaillement du corps. La rétention d'urine s'installe et persistera jusqu'à la fin. La fièvre disparaît en ces deux jours, alors que les contractions sont au maximum de leur intensité. T. A. 18-6. Pouls 92. Respiration 24. Langue humide, 2 selles obtenues après lavement bilié. L'œdème du membre supérieur a disparu. Sur la joue droite, un large placard d'herpès apparaît. La ponction lombaire est difficile à pratiquer. Le liquide céphalo-rachidien est beaucoup plus clair. Il contient 8.10 polynucléaires par champ, et seulement quelques pneumocoques. Traitement : 4 grs, dont 0 gr. 50 par voie intrarachidienne sans incident.

Le 21, on remarque que la contracture est un peu moindre, mais que la température s'élève à nouveau. On élève les doses : 6 grs, dont 3 grs par voie intramusculaire profonde.

Le 22, on observe un changement important dans l'attitude de la malade : elle repose sur le dos, jambes étendues. Elle est calme, effectue peu de mouvements, est parfaitement consciente, appelle les infirmières, sourit à l'entourage, se trouve mieux. La contracture est bien moindre, ainsi que l'hyperesthésie. Les réflexes sont normaux. La rétention d'urine persiste : on retire 1 litre 1/2 par sondage. Le pouls est encore instable, ainsi que la respiration qui est plus lente : 16 respirations en moyenne à la minute. En somme, il existe une amélioration considérable du syndrome méningé. A cause de la persistance de la fièvre, on prescrit encore 5 grs de médicament.

Le 23, la malade paraît fatiguée, pâle. Elle répond plus difficilement aux questions. Les contractures régressent encore, mais la nuque reste raide. Le liquide céphalo-rachidien retiré par ponction lombaire contient des polynucléaires un peu altérés (82 %), des leucocytes (16 %), des cellules conjonctives 2. On ne voit pas de germes à l'examen direct. A la culture le pneumocoque pousse, mais difficilement. D'autre part, la formule sanguine est la suivante :

Globules rouges	2.660.000	
Globules blancs	8.200	
Poly. neutrophiles	87	%
Monocytes	8	
Mono moyens	3	13 %
Lymphocytes	1	
Mycocytes.	1	

En 5 jours donc, le chiffre des globules rouges s'est abaissé de 1.000.000, celui des globules blancs de 21.000. On pense que la médication, introduite en partie par voie intramusculaire et intraveineuse, est en partie responsable de cet état du sang. On abaisse la dose à 3 grs en même temps que l'on prescrit le traitement des anémies graves.

Le 23 et le 24, la malade est abattue, prostrée, somnolente. Elle ne répond plus que par gestes. Elle boit plus difficilement, les lèvres sont sèches. Le pouls est instable, entre 100 et 120. La respiration, de fréquence 20 en moyenne, présente quelques pauses.

Le 24, on pratique une ponction sous-occipitale. Le liquide est clair. Il contient des polynucléaires assez bien conservés, de rares pneumocoques.

Le 25, même état de prostration, de somnolence. L'amaigrissement est apparent. La raideur de la nuque persiste. Il n'y a pas de paralysie, ni de convulsions, ni de modification des réflexes. Un examen du fond de l'œil est fait par le spécialiste : il existe une stase bilatérale, prédominant à droite.

Le 26, la somnolence est plus marquée. Il est difficile de tirer la malade de cette somnolence. La respiration est plus profonde, il y a une ébauche de stertor, pas d'inégalité pupillaire ni d'autres signes de localisation. Dans le liquide retiré par ponction lombaire, presque tous les éléments sont des polynucléaires, les lymphocytes sont rares. On ne voit pas de germes à l'examen direct. Mais à la culture, le pneumocoque se développera. La trépano-ponction est pratiquée, elle retire facilement un liquide sous-tension et anormalement abondant (à droite près de 25 cm³). Le liquide est louche, contient quelques flocons de pus. Il contient des polynucléaires assez bien conservés et de très nombreux pneumocoques. On pratique une injection intraventriculaire de 1 gr. de sulfamido-pyridine diluée dans quelques cm³ de sérum physiologique. Cette intervention n'a déterminé qu'une légère amélioration de l'état général. Puis la somnolence s'est accentuée. La malade est entrée progressivement dans le coma. Elle est morte le 27 dans la nuit. L'autopsie n'a pu être faite.

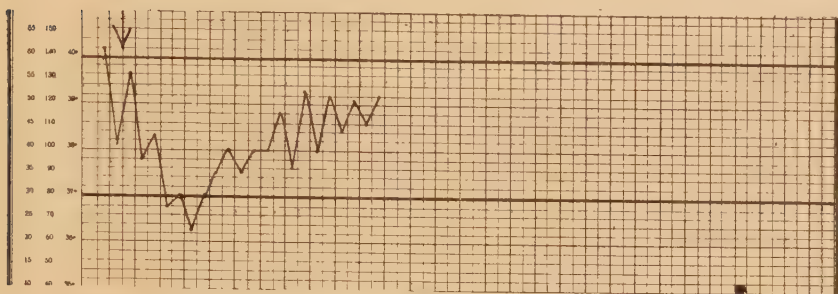
En résumé, cette méningite a évolué en deux stades :

Un premier stade de chute thermique rapide, d'accentuation des contractures, de disparition progressive des pneumocoques dans le liquide céphalo-rachidien retiré par ponction lombaire, les cultures restant positives.

Un deuxième stade d'élévation progressive de la température, de rétrocession des contractures, de somnolence progressive. L'œdème de la rétine montre l'existence d'une compression cérébrale. La trépano-ponction a montré qu'il s'agissait de cloisonnement ventriculaire.

Un certain nombre de faits nous paraissent intéres-

sants à souligner : les contractures étaient peu accentuées alors que les pneumocoques étaient extrêmement nombreux dans le liquide céphalo-rachidien, et ce liquide n'a jamais été purulent. Les contractures se sont déve-



loppées, ont acquis une grande intensité, alors que les microbes devenaient moins nombreux dans le liquide et que l'apyrexie était obtenue.

L'élévation progressive de la température, la somnolence de plus en plus profonde, la stase pupillaire ont été les signes révélateurs du cloisonnement ventriculaire.

Quant à la thérapeutique instituée, elle a tout d'abord donné une amélioration telle que l'espoir d'une guérison était permis. Cette amélioration a été obtenue rapidement. Puis, elle s'est révélée impuissante contre le cloisonnement ventriculaire, ses voies d'introduction dans l'organisme ayant été les voies entérales, intramusculaires profondes, intra-veineuses. Dans l'ensemble elle a prolongé considérablement l'évolution de la maladie.

L'administration de doses plus élevées le premier jour, 6 et 7 gr., n'aurait peut-être pas permis la constitution de ce cloisonnement. Les doses initiales employées se sont en tous cas montrées insuffisantes.

ACTION DANS LES PERITONITES A PNEUMOCOQUES

Deux cas de péritonites à pneumocoques ont été traités par la sulfamido-pyridine dans le service de médecine infantile de l'Hôpital St-Joseph. Ces deux cas qui offraient une grande analogie dans le tableau clinique, se sont rapidement améliorés sous l'influence de la médication et ont guéri par le seul traitement médical : en deux-trois jours les douleurs abdominales, la diarrhée ont disparu, la température est descendue à 37°, et le plastron abdominal a fondu.

Jean-Claude N.-A..., 8 ans, partit à l'école le 11 février 1939 en excellente santé. C'était un bel enfant pesant 18 kg. 800, mesurant 1 m. 12. Né à terme pesant 3 kg. 250, son enfance fut facile : il eut la varicelle, la rougeole à 2 ans 1/2 sans complication, la rubéole enfin. Les 6 derniers mois il ressentit fréquemment des douleurs abdominales le surprenant brusquement dans le jeu, l'obligeant à s'arrêter, et durant quelques minutes. Elles furent rattachées, ainsi que la constipation coexistante, à un dolichocôlon.

A midi, l'enfant rentra à la maison. Il fut pris brusquement de douleurs abdominales vives, continues. Il vomit une fois, eut une selle diarrhéique. Sa température s'éleva à 38°. Le médecin fit le diagnostic d'embarras gastrique.

Le 12, les douleurs persistèrent. Un autre vomissement se produisit. La température fut le matin : 37°8, le soir 38°3.

Le 14, la persistance des troubles inquiéta les parents : un autre médecin pose le même diagnostic d'embarras gastrique.

Les jours suivants les douleurs se manifestèrent encore par poussées séparées par des rémissions. L'enfant eut 7 et 8 selles par jour, liquides, visqueuses, jaunâtres. Il ne put uriner spontanément, le sondage devint nécessaire. La fièvre se maintint aux environs de 38°. L'enfant apparut très fatigué, ne jouant plus, refusant l'alimentation.

Le 18, l'enfant fut admis à l'hôpital.

Il paraissait fatigué, indifférent, gardait toujours la même position, le décubitus dorsal. Il se plaignait de douleurs abdominales prédominant à droite, avait encore de nombreuses selles glaireuses.

L'abdomen était ballonné, tendu, sensible.

Dans la fosse iliaque droite, la paroi n'était pas dépressible. On sentait immédiatement au-dessous d'elle un plastron résistant, douloureux, mal limité, de forme arrondie, allant de l'arcade crurale à l'ombilic. Il était mat. On ne décelait pas d'ascite

libre, au toucher rectal le cul-de-sac vésico-rectal était douloureux. Il n'y avait pas d'herpès. La Cuti se montra négative. Le diagnostic posé fut celui de péritonite à pneumocoque.

L'enfant reçut le premier jour 1 mm. 1/2 de Propidon.

Le 19, l'état était le même : les douleurs, les selles glaireuses, le plastron abdominal, le météorisme demeuraient inchangés.

Le 20, on décida d'administrer la sulfamido-pyridine à la dose de 2 grs, par prises de 0 gr. 25 toutes les 3 heures.

Le 21, on constatait une amélioration des troubles fonctionnels, une diminution du météorisme, une moindre résistance du plastron, une baisse de la température : 2 grs de sulfamido-pyridine.

Le 22, l'apyrexie était obtenue, l'amélioration des autres troubles se confirmait. 2 grs.

Le 23, il n'y avait plus de selles glaireuses. Le ventre était encore un peu ballonné, moins souple dans la fosse iliaque droite qu'ailleurs. On baissa la dose à 1 gr. 50.

A partir du 24, il n'y avait plus traces de plastron. L'abdomen reprit peu à peu son volume normal. La médication fut poursuivie à la dose de 1 gr. jusqu'au 2 mars. Le 5, l'enfant quittait l'hôpital.

*
**

La deuxième péritonite observée évolua chez une fillette de 10 ans 1/2, Andrée P..., habitant Vigneux-s.-S.

Le 15 avril, une rougeole se déclara chez l'enfant. Elle était auparavant en bonne santé, avait eu une pneumonie à 2 ans 1/2, une coqueluche, des brûlures étendues des cuisses et du tronc. Son père étant atteint de tuberculose pulmonaire fibreuse, des précautions avaient été prises pour éviter la contagion : elle reçut le B.C.G. Les cuti-réactions furent répétées et se montrèrent toujours négatives.

La fièvre due à la maladie éruptive tomba le 3^e jour, soit le 17 mars.

Le 18 mars, la fièvre s'éleva le matin à 39°5. Elle fut attribuée à une congestion pulmonaire double. Dès ce moment l'enfant ressentait des douleurs abdominales, vomissait, avait des selles nombreuses et glaireuses.

Le 20 mars, les douleurs abdominales furent plus vives, survenant par coliques, et la diarrhée cessa.

Le 22, les douleurs abdominales s'atténuèrent, la fièvre persista cependant à 38°5.

Le 23, elles reprirent. Une amélioration fut cependant constatée par le médecin, qui décida de faire reprendre l'alimentation, puis le lever à partir du 29.

Le 30, l'enfant fut reprise de coliques abdominales.

Le 1^{er} mai, les coliques devinrent plus fréquentes et plus intenses. Il se produisit un vomissement après le repas. La miction devient douloureuse : le médecin constata l'existence d'une masse douloureuse sus-pubienne et conseilla l'admission à l'hôpital le 2 mai.

Le 3 mai, on se trouvait en présence d'une enfant fatiguée. On notait l'existence d'un cerne bleuâtre autour des yeux, d'une croûte d'herpès à la commissure labiale gauche. Elle avait eut un vomissement le matin, pas de selles, se plaignait de douleurs abdominales, de douleurs à la miction. La fièvre était à 38°.

L'abdomen était distendu, légèrement soulevé par la respiration. Il n'y avait pas de déplissement de l'ombilic, pas de circulation veineuse collatérale.

L'abdomen était tendu, sensible. La région sous-ombilicale médiane, sus-pubienne, était résistante, non dépressible, douloureuse. Il y avait là une tuméfaction de la dimension d'une tête de fœtus environ, à limites imprécises, mate absolument dans toute son étendue.

Le reste de l'abdomen était au contraire d'une sonorité exagérée. La matité hépatique n'était pas perçue. Les flancs, par contre, présentaient de la submatité : en décubitus latéral, la matité devenait plus nette du côté déclive, tandis que le flanc opposé reprenait une sonorité normale. Au toucher rectal, le cul-de-sac de Douglas était douloureux. Après miction, la masse sus-pubienne demeurait inchangée, le sondage ne retirait que quelques cm³ d'urine.

L'examen radiologique des poumons les montra normaux. La cuti à nouveau pratiquée fut négative. Le pouls était à 120.

Le 4, la sulfamido-pyridine fut prise « per os » à la dose de 1 gr. 50.

Le 5, il n'y avait plus de douleurs abdominales. Un goutte à goutte rectal de sérum administré en raison de la constipation déterminait trois selles diarrhéiques. Le pouls était moins fréquent : 100. La région sous-ombilicale était moins tendue.

Le 6, les troubles fonctionnels disparurent, douleurs abdominales et douleur à la miction. La température revint à la normale. L'empâtement, la matité sus-pubienne avaient subi une régression notable, ainsi que le météorisme. La matité hépatique avait reparu, les flancs étaient sonores.

Le 7, l'abdomen était encore augmenté de volume, il n'y avait plus dans la région sus-pubienne qu'une diminution de la souplesse et de la sonorité.

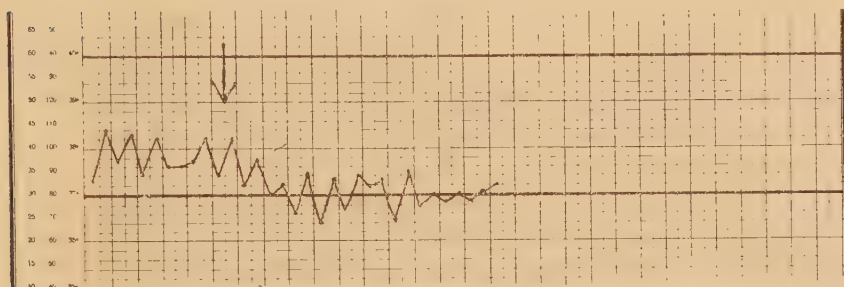
La posologie fut abaissée à 1 gr.

A partir du 8, l'enfant pouvait rester assise dans le lit, s'amusait, parlait aux voisines. Le cerne des yeux avait disparu. Il ne persistait plus qu'un léger météorisme abdominal. La médication fut prescrite jusqu'au 10 à la dose de 0 gr. 50.

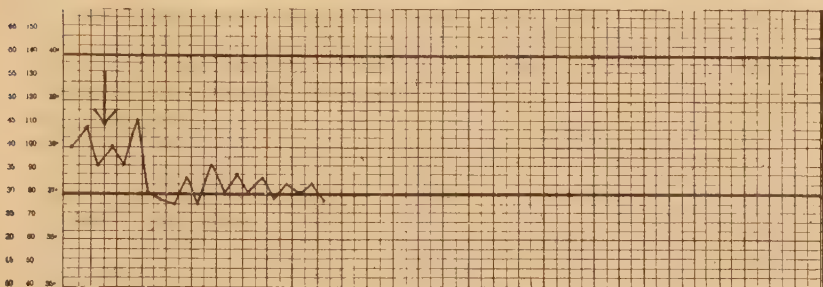
Ce qui mérite d'être souligné dans ces deux observations de péritonites à pneumocoques traitées par la sulfamido-pyridine, c'est l'allure nouvelle prise par la maladie à partir du moment où a été administrée la médication : Alors que le propre de cette affection est de laisser le médecin dans l'incertitude quant à l'évolution

ultérieure, on connaissait 24 heures et même moins, après le début du traitement qu'il y avait amélioration franche; trois jours après, on pouvait annoncer la guérison de l'enfant.

Ce succès de la thérapeutique a été obtenu au stade



de l'évolution où il n'y avait pas encore collection purulente constituée, la faible élévation de température en est une preuve. Connaissant l'échec de la sulfamido-pyridine dans les pleurésies purulentes, on peut prévoir un



échec semblable dans les cas de péritonites à pneumocoques arrivées au stade de collection constituée.

Mais l'intérêt de la nouvelle médication, instituée dans les premiers jours, ne sera-t-il pas précisément, en imposant à la maladie en quelques heures une orientation nouvelle, d'écarter l'éventualité de la période critique du 10^e au 15^e jour et de la phase d'abcès?

ACTION DANS LES INFECTIONS GÉNÉRALES

S.-G. DYKE rapporte dans « The Lancet », 10 Sept. 1938 » l'observation d'une septicémie à pneumocoques traitée par la sulfamido-pyridine. Une pneumonie lobaire franche aiguë, marqua le début de la maladie. Elle guérit, mais bientôt se constitua un épanchement purulent droit qui nécessita une pleurotomie. Puis, on vit se constituer une phlébite de la jambe gauche, et enfin une arthrite carpo-métacarpienne droite. C'est alors qu'une hémoculture fut pratiquée, qui montra la présence de pneumocoques dans le sang. Le malade ingéra le 1^{er} jour 1 gr. du médicament toutes les 4 heures, les jours suivants 1 gr. toutes les 8 heures, soit 24 gr. en 9 jours. Au bout de 2 jours, la chute thermique à la normale se produisit.

Il nous a été donné d'observer, dans le service des enfants de l'Hôpital St-Joseph, un cas de pneumococcie sévère, avec bactériémie, dont l'évolution fut brusquement et entièrement modifiée par l'institution de la thérapeutique.

L'enfant, âgé de 3 ans 1/2, est amené dans le service du Dr Deglos le 16 février 1939 pour fièvre persistante. Le début de l'affection actuelle remonte à la fin du mois de novembre 1938. L'enfant inquiétant alors son entourage par une toux fréquente. Un examen radiologique, pratiqué au dispensaire de Malakoff, n'avait décelé aucune lésion pulmonaire ni ganglionnaire. A cause de la persistance de la toux, on jugea utile de pratiquer l'ablation des amygdales et des végétations. Ce qui fut fait le 15 décembre environ. La toux persista, mais évolua par quintes avec reprises. Le diagnostic de coqueluche fut posé, le traitement institué consistait en vaccins injectés par voie sous-cutanée tous les 2-3 jours. Au bout de 15 jours apparut une dyspnée surtout nocturne, et l'enfant se plaignit de douleurs thoraciques droites. La fièvre apparut, irrégulière dans son évolution. Le médecin consulté fit le diagnostic de congestion pulmonaire. Cet état persista pendant tout le mois de janvier.

Le 6 février, l'enfant fut présenté à la consultation de l'hôpital. On constata l'existence à droite, en arrière et dans l'aisselle d'une matité, d'une diminution du murmure vésiculaire, et sur l'écran radioscopique on vit une opacité de la base droite, homogène. La ponction exploratrice ne retira pas de liquide. La cutiréaction fut négative.

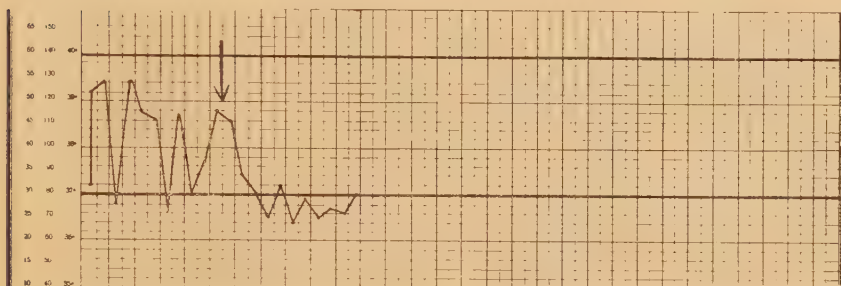
Le 16 février, l'enfant est admis à l'hôpital, parce que son

état se modifie. Depuis plusieurs jours, il est secoué de grands frissons, la fièvre atteint 39° et plus. Il n'y a eu de rémission que pendant 5 jours où la sulfamido-pyridine a été administrée à la dose de 1 gr. par jour, par prises fractionnées.

Sur avis du médecin, on a alors cessé la thérapeutique. Le lendemain, il n'y eut pas de fièvre, mais le surlendemain les frissons réapparurent, et la fièvre.

Dans les antécédents, on ne note aucune affection. L'enfant est né à terme, pesant 3 kg. 500. Il a été nourri au sein. Les premières dents sont sorties à 4 mois 1/2. Les premières paroles ont été prononcées à 14 mois. C'est un bel enfant, pesant 14 kg. 400, mesurant 1 m. 02. La maladie actuelle n'a pas altéré la croissance pondérale. Dans les 15 derniers jours, l'enfant a même pris 200 gr. Le père et la mère sont bien portants. C'est le seul enfant de la famille.

L'enfant paraît fatigué, il est calme, triste, ne joue pas, ne s'intéresse pas à ce qui se passe dans la salle, ne participe pas



aux jeux. Il est pâle, mais, nous le répétons, il n'est pas amaigri. Une fois par jour, à une heure variable, soit dans la matinée, soit dans la soirée, l'enfant est secoué dans son lit par de grands frissons. Il est alors agité, transpire abondamment.

Le 19, le frisson a duré plusieurs heures. Après le frisson, la fièvre s'élève à 39° environ. On retrouve le même syndrome thoracique droit, mais il est plus étendu. A l'examen radioscopique, l'hémithorax droit apparaît opaque dans presque toute son étendue. La ponction exploratrice est à nouveau négative. Le pouls est petit et rapide : 130-140. L'enfant urine peu, n'a pas d'appétit. Le foie, ni la rate ne sont augmentés de volume. Il n'y a pas de signes méningés, pas de troubles de l'appareil auditif.

Le 20, une hémoculture est pratiquée au moment du frisson.

Le 22, le laboratoire donne la réponse : le sang contient des pneumocoques.

La sulfamido-pyridine est prescrite dans la matinée, aux doses de 0 gr. 15 toutes les 3 heures. L'après-midi, il n'y a pas

de frisson. Le lendemain, la température tombe à 37°4, puis 37° le soir. Les jours suivants, elle oscille autour de 36°5. L'enfant retrouve vite son entrain, s'intéresse aux images, mange avec appétit. La fréquence du pouls baisse à 100, puis 90, en même temps que son ampleur augmente. L'examen radiologique montre la disparition de l'opacité pulmonaire droite en une dizaine de jours. La dernière manifestation radiologique est une opacité arrondie de la base non homogène.

Cet enfant reçut pendant les 2 premiers jours 0 gr. 25 de médicament, toutes les 3 heures, soit 2 grs par jour. Pendant les 3 jours suivants : 0 gr. 25 toutes les 4 heures, soit 1 gr. 50 par jour.

En résumé, cet enfant de 3 ans 1/2 a fait une coqueluche, bientôt compliquée de pneumopathie droite à type de spléno-pneumonie. Au cours de cette affection pulmonaire sont apparus des accès de fièvre élevée précédés de frissons intenses et prolongés. Ces accès étaient dus au passage du pneumocoque dans le sang : il y avait bactériémie. Les accès ont cédé au sulfamido-pyridine une première fois, ils ont repris dès la cessation du traitement pour disparaître à nouveau et de façon définitive lors d'une reprise du traitement. La pneumopathie qui constituait la source de la bactériémie a rétrocedé en une dizaine de jours.

ACTION DU SULFAMIDO-PYRIDINE DANS LES PNEUMOCOCCIES EN GENERAL

On peut résumer l'action du sulfamido-pyridine dans les pneumococcies de la façon suivante :

Le sulfamido-pyridine est doué d'une action indiscutable contre le pneumocoque; elle est due à une propriété bactériostatique, et non pas à une propriété bactéricide; diminuant la virulence du microbe, il met l'organisme dans de meilleures conditions de lutte.

Le sulfamido-pyridine se montre très actif dans le traitement des congestions pulmonaires, broncho-pneumonies, dilatations des bronches, foyers congestifs satellites des abcès pulmonaires, les infections bronchiques ou les infections des premières voies.

Dans le traitement des méningites, des péritonites, des septicémies ou bactéricémies.

Son action ne peut se manifester dans la pneumonie, peut-être parce que dans le foyer d'hépatisation grise la phagocytose ne peut se produire,

Dans les pleurésies purulentes, les abcès du poumon, les cloisonnements ventriculaires, en somme quand l'infection se développe « en vase clos », quand il y a collection purulente.

On peut juger rapidement de l'efficacité ou de l'inefficacité de la médication, en étudiant notamment la courbe thermique : lorsque la médication entraîne la guérison, la fièvre baisse après 24 heures, l'apyrexie est obtenue en général au bout de 48 heures. La chute thermique en deux temps est fréquemment observée.

Dans certains cas on a pu déceler dès les premières heures l'influence du médicament : ainsi l'enfant atteint de bactériémie fut traité en fin de matinée et ne fut pas secoué l'après-midi par son frisson habituel.

Dans le cas de méningite à pneumocoques rapporté par le médecin-capitaine BOLZINGER, l'examen du liquide céphalo-rachidien montra qu'après 7 heures de traitement, les pneumocoques étaient devenus rares et que la cytologie s'était enrichie de 15 0/0 de mononucléaires.

TOXICITE

Divers troubles ont été observés lors des cures médicamenteuses de sulfamido-pyridine :

— *des troubles cutanés* : une éruption de photosensibilisation, une éruption rubéoliforme;

— *des troubles nerveux* : fatigue, somnolence, maux de tête, vertiges, fourmillements;

— *des troubles digestifs* : nausées, anorexie, vomissements, diarrhée;

— *des troubles pulmonaires* : dyspnée;

— *des troubles urinaires* : phosphaturie;

— *des troubles thermiques* : fièvre.

L'état du sang a particulièrement retenu l'attention des auteurs :

La cyanose a été observée par EVANS et GAISFORD dans 25 0/0 des cas. Leurs malades recevaient, il est

vrai, des doses élevées de sufamido-pyridine : 7 et 8 gr. par 24 heures. La cyanose était passagère, cédant rapidement après la suppression de la thérapeutique.

Aucun cas d'altération de la série rouge n'a été signalé, en particulier par EVANS et GAISFORD qui usaient de fortes doses.

LOYD, ERSKINE et JOHNSON « The Lancet », 4 Juin 1938) ont expérimenté la médication sur la blennorrhagie aux doses de 3 gr. par jour pendant 10 et 15 jours, selon les cas. Ils ont observé dans 5 cas une légère granulocytopénie.

Des traces de méthémoglobine ont été constatées par DUREL, aux doses de 3 gr. par jour dans le traitement de la blennorrhagie, et par EVANS et GAISFORD.

On n'a pas signalé de modifications du temps de saignement et de coagulation.

Nous avons prescrit en général le médicament aux doses de 1 gr. 50 et 2 gr. et « per os ». Nous avons fréquemment observé un léger malaise, mal défini, et surtout des nausées, même des vomissements, mais pas d'altérations sanguines: ainsi cette malade traitée pour dilatation des bronches a reçu en tout 68 gr. de médicament, répartis sur 2 mois. Voici quel était l'état de son sang à la fin du traitement :

Hémoglobine	80 0/0
Globules rouges	4.060.000
Globules blancs	11.400
Poly. neutrophile	76
Poly. éosinophiles	1
	78 0/0
Poly. basophiles	1
Monocytes	8
Mono moyens	8
	22 0/0
Lymphocytes	6

Chez la malade atteinte de méningite, les doses ont été de 1 grs. par jour pendant les 4 premiers jours, puis de 6 grs. le 5^e, de 5 le 6^e. La moitié environ fut absorbée par la bouche, l'autre moitié fut administrée en injections intramusculaires profondes. On injecta 2 fois dans les veines 1 gr. de médicament dilué dans 10 cm³ de

sérum physiologique. Du 2^e au 7^e jour du traitement, le nombre des globules rouges s'abaisse de 3.760.000 à 2.660.000, celui des globules blancs de 29.200 à 8.200. Il était difficile de dégager dans ce cas les influences respectives de l'infection grave et du médicament sur ces modifications sanguines. La prudence commanda néanmoins de diminuer les doses.

Mais dans un cas d'endocardite infectieuse subaiguë due à un stéptocoque non hémolytique, l'influence nocive du médicament administré par voie intraveineuse s'est montrée de façon évidente.

Le 9 mai 1939, il fut injecté 4 gr. de médicament dilués dans 250 cm³ de sérum physiologique, en goutte à goutte intraveineuse. L'injection dura 5 heures. Elle détermina d'ailleurs une chute thermique immédiate.

La composition de la formule sanguine a été la suivante :

— *Le 24 avril 1939 :*

globules rouges	2.800.000
globules blancs	10.200

— *Le 9 mai (immédiatement avant l'injection) :*

globules rouges	3.080.000
globules blancs	31.000

— *Le 12 mai (trois jours après l'injection) :*

globules rouges	2.560.000
globules blancs	13.000

On peut dire que :

Dans ces deux cas de méningite à pneumocoque et d'endocardite infectieuse à streptocoque l'administration du médicament dilué par voies intraveineuse et intramusculaire a déterminé rapidement une chute importante du nombre et des globules rouges et des globules blancs.

Tous les auteurs s'accordent sur le fait que ces divers troubles d'intolérance ou d'intoxication sont passagers, disparaissent vite après la suppression de la sulfamidopyridine, et sur cet autre fait qu'ils sont moins fréquemment observés que pendant un traitement conduit par la phényl-sulfamide.

Aux doses de 2 grs. qui chez l'adulte sont déjà des doses très actives dans les pneumopathies, le principal trouble observé est incontestablement l'état nauséeux.

INDICATIONS

L'action du sulfamido-pyridine contre le pneumocoque réserve à ce composé organique du soufre une place de choix dans le traitement des infections pneumococciques locales ou générales. En particulier, cette action, doublée d'une action égale contre les microbes qui lui sont si souvent associés dans les pneumopathies, le désigne comme étant l'antiseptique par excellence des voies respiratoires. Dans le traitement des congestions pulmonaires aiguës ou traînantes, des infections bronchiques, des rhinopharyngites à pneumocoques, on peut attendre de son emploi un retour de la température à la normale, et cela dans les 48 heures. L'usage de cette médication est également indiqué dans :

— La pneumonie, en raison de son action locale, s'exerçant contre les processus congestifs et œdémateux, satellites du bloc d'hépatisation, et de son action générale, protégeant contre la dissémination du microbe par voie sanguine et contre la production de complications à distance.

— La broncho-pneumonie, où son usage devra être prolongé pour prévenir de nouvelles poussées.

— Les suppurations pulmonaires, où son action se manifeste notamment contre les poussées fluxionnaires périfocales.

— Les pleurésies purulentes, comme traitement curatif de l'affection parenchymateuse sous-jacente, et préventif d'une complication à distance : la pleurésie elle-même relevant du traitement chirurgical.

— Le sulfamido-pyridine est susceptible de juguler rapidement l'évolution d'une méningite à pneumocoque.

— Il nous a donné des résultats remarquables dans le traitement d'une bactériémie et de deux péritonites à pneumocoques évoluant chez l'enfant.

L'emploi du sulfamido-pyridine est indiqué, à titre préventif dans un certain nombre de maladies infectieuses où le pneumocoque peut survenir comme agent de surinfection : dans l'érysipèle où l'infection pneumococcique prend une gravité considérable, dans la tuberculose pulmonaire, les méningococcies, les maladies infectieuses se compliquant de broncho-pneumonies, et

surtout dans la grippe. Les complications font toute la gravité de la grippe. La plupart sont dues à des infections surajoutées et le pneumocoque, et à un moindre degré le streptocoque sont les grands facteurs de léthalité des pandémies grippales. Ces complications sont particulièrement à craindre vers la fin des épidémies et en outre, dans les groupements d'individus, chez les individus fatigués, surmenés, chez les vieillards, chez les personnes portant une tare organique, les diabétiques en particulier.

Le sulfamido-pyridine doit enfin représenter la chimiothérapie préventive des pneumopathies survenant chez les traumatisés du thorax, tout particulièrement les gens âgés atteints de fracture de côte, et chez certains opérés après anesthésie générale.

Enfin étant donné ce que l'on sait de l'action remarquable du médicament dans les péritonites à pneumocoques, de l'amélioration rapide qu'il peut déterminer dans les pneumococcies en général, la question peut se poser de l'emploi du sulfamido-pyridine comme épreuve thérapeutique au cours d'un syndrome abdominal aigu, lorsqu'un « manque d'homologie dans la gravité des différents symptômes » en particulier aura fait retenir le diagnostic de péritonite à pneumocoques.

CONTRE-INDICATIONS

Il existe des contre-indications formelles à l'emploi du sulfamido-pyridine, comme à celui de tout composé organique du soufre. Ce sont les anémies, les hémogéno-hémophilies, les graves tares viscérales. D'autre part on ne doit pas prescrire concurremment au sulfamido-pyridine des sulfates, qu'il s'agisse de médicaments ou d'aliments, l'antipyrine, le pyramidon, les composés auriques ou arsénicaux.

MODE D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE

La voie d'administration la meilleure est certainement la voie entérale. Elle permet la diffusion de la médication dans tout l'organisme. On peut montrer sa

présence dans les humeurs par des réactions à la fois qualitatives et quantitatives. Elle donne d'excellents résultats, et ne détermine que des troubles passagers d'intolérance.

La voie sous-cutanée ne doit pas être utilisée.

Les autres voies parentérales, intramusculaires, intraveineuses, intrarachidiennes pourraient être utilisées, si l'on prend la précaution de faire une dilution de la solution.

En fait, les modifications importantes qui ont été apportées à la formule sanguine dans deux cas traités par voies intraveineuse et intramusculaire conduisent à formuler de sérieuses réserves sur l'emploi de ces voies d'administration. La voie intraveineuse, du moins, ne doit être qu'une voie d'exception commandée par une nécessité absolue, par exemple dans le traitement de la méningite, devant l'impossibilité d'utiliser la voie entérale en raison des vomissements.

EVANS et GAISFORD ont administré à leurs malades des doses élevées de sulfamido-pyridine, s'élevant à 9 grs le 1^{er} jour, à 24 grs. en 3 jours. Il ne semble pas qu'il y ait intérêt à recourir à cette posologie. 25 0/0 de leurs malades ont présenté de la cyanose, et d'autre part la date des crises pneumoniques ne s'en est pas trouvée avancée. L'efficacité du sulfamido-pyridine s'est manifestée à des doses bien plus faibles, par exemple : aux doses de 1 gr. 50, 2 grs. dans le traitement des congestions pulmonaires de l'adulte, 2 grs. et moins dans celui de la bronchectasie, de 4 grs. dans celui de la méningite.

La posologie doit être adaptée à la gravité de la maladie.

Dans les congestions pulmonaires, les doses convenables et suffisantes sont 2 grs environ. Dans les autres affections pleuro-pulmonaires la même posologie est indiquée soit qu'on attende d'elle un effet curatif (cas de dilatation des bronches, de bronchite chronique, de rhino-pharyngite) ou qu'on l'emploie à titre préventif pour éviter les complications (pneumonie, abcès du poumon, pleurésies purulentes).

Dans les méningites à pneumocoques il faut suivre

l'avis du Docteur Moulonguet et donner une forte dose le premier jour. Les doses de 4 grs paraissent insuffisantes à assurer la guérison. Il faut frapper fort au début, donner au moins 6 et 7 grs.

Chez l'enfant les doses seront moins élevées. Les cas de bactériémie, de péritonite à pneumocoques ont guéri avec les doses de 1 gr. 50 et 2 grs.

D'une façon générale on diminuera les doses lorsque l'amélioration sera constatée, mais il faudra continuer la médication plusieurs jours après la chute thermique. On risquerait dans le cas contraire de voir s'élever à nouveau la température. La médication n'a pas un effet bactéricide direct; elle empêche la reproduction des microbes, favorise leur phagocytose, il faut laisser à l'organisme le temps de venir à bout des foyers d'infection.

Il n'y a aucun inconvénient à prolonger pendant longtemps les faibles doses de 1 gr., 1 gr. 50. La malade traitée pour bronchectasie a absorbé 68 grs en 2 mois sans qu'il en résulte quelque fatigue, ou quelque altération sanguine. Cette posologie en outre ne demande pas le contrôle bactériologique qu'exigerait au bout de peu de temps une posologie plus élevée.

Il y a intérêt à prescrire pendant la cure médicamenteuse des boissons abondantes et surtout les eaux alcalines, une alimentation tendant à alcaliniser les urines. S'il y a constipation, il ne faut pas la traiter par les laxatifs sulfatés, mais par les laxatifs huileux et les lavements simples.

CONCLUSIONS

1. Les pneumococcies bénéficient de l'introduction dans la thérapeutique des dérivés organiques du soufre.

L'emploi du α (p. aminobenzène sulfamido) pyridine a permis en particulier de faire les constatations suivantes :

2. Dans les congestions pulmonaires aiguës ou traînantes il s'est produit sous l'influence du médicament

une défervescence rapide. Ce résultat a été obtenu lorsque la flore microbienne de l'expectoration était représentée par les pneumocoques seuls ou lorsqu'elle l'était par les pneumocoques associés à d'autres germes.

Dans les pneumonies lobaires franches aiguës la courbe thermique n'a pas été modifiée, ni la date de la crise pneumonique avancée : le taux de mortalité a été abaissé, comme l'a montré la statistique des auteurs anglais.

Dans les suppurations pulmonaires à pneumocoques seuls ou associés à d'autres germes la prescription de la médication a marqué le début d'une amélioration franche.

L'évolution des pleurésies purulentes n'a été aucunement influencée, même lorsqu'on a eu recours aux injections intrapleurales d'une solution médicamenteuse.

Dans un cas de broncho-pneumonie de la première enfance, de rhino-pharyngite de la deuxième enfance, de bronchite chronique avec emphysème une défervescence immédiate a été obtenue.

Dans un cas de méningite cérébro-spinale à pneumocoques une amélioration nette et rapide a été observée : elle n'a pu être maintenue en raison de la constitution d'un cloisonnement ventriculaire. Quelques cas de guérison ont été publiés.

La sulfamido-pyridine a mis brusquement terme à l'évolution d'une septicémie ayant déterminé plusieurs localisations, et d'une bactériémie secondaire à une pneumopathie.

3. L'emploi de ce composé organique du soufre semble donc indiqué dans le traitement des infections locales dues au pneumocoque et particulièrement des pneumopathies et dans le traitement des infections générales.

4. Son usage n'est pas exempt de troubles d'intolérance — dont l'état nauséux — ni d'altérations sanguines par intoxication. Les incidents sont cependant moins fréquemment observés que lors d'un traitement conduit par les autres dérivés organiques du soufre.

5. Il existe une contre-indication essentielle à son emploi, c'est l'existence d'une maladie du sang.

6. Une certaine modération doit présider à l'établissement de sa posologie : les doses de 2 et 3 grs sont efficaces. La voie entérale est la meilleure. Il importe dans tous les cas d'user de précautions dans son administration, entre autres d'éviter l'usage des sulfates dans les prescriptions médicamenteuses.

BIBLIOGRAPHIE

ROSENTHAL : *Public Healt Réports* (janvier-février 1937).

SEVERIN : *Wien, Med. Woch* (septembre 38).

MM. André CAIN, Roger CATTAN et Henri SI KORAV : *La Presse Médicale* (19 novembre 1938).

WHITBY : *The Lancet* (28 mai 1938).

FLEMING : *The Lancet* (9 juillet 1938).

R. WIEN : *Quaterly Journal of Pharmacy and Pharmacology* (1938).

FELLING et OLIVER : *The Lancet* (18 juin 1938).

EVANS et GAISFORD : *The Lancet* (2 juillet 1938).

LOYD, ERSKING et JOHNSON : *The British Medical* (6 août 1938).

LEVADITI, WAISMANN et KRASSNOFF : *Bulletin de l'Académie de Médecine* (24 mai 1938).

Bulletin général de Thérapeutique (1939, N° 3).



